

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Infecciones Respiratorias de Vías Bajas de Etiología Viral en Adultos Ingresados

Tesis Doctoral

Isabel López Isidro

Directora de Tesis: Cristina Sarriá Cepeda

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, porque sin ella nada de lo que he hecho hubiera sido posible, en el trabajo y, sobre todo, en la vida.

A mi padre, por permitirme elegir a lo que me quería dedicar.

A mi hermano, por estar siempre dispuesto a ayudarme, creer en mi y disfrutar con mis logros.

A Jesús, por apoyarme al decidir seguir adelante con este trabajo, por estar a mi lado y darme tanto cada día y, sobre todo, por mis niños.

A María y Javi, por ser la luz que ilumina mis días oscuros, mi alegría y la fuerza que me hace intentar ser mejor cada día.

A Icíar, por estar siempre dispuesta y disponible para mí.

A José Luis Navarro, por colaborar siempre que le he necesitado, en la parte de Microbiología, en el estudio estadístico...

A la Dra. Laura Cardeñoso y resto de personal del laboratorio de Virología, por su ayuda en la realización de este trabajo.

A María Mir, por su colaboración y su disposición para echar una mano.

A Isabel Gallego, por el tiempo que ha dedicado a ayudarme con la estadística y la redacción de este trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Urgencias por sus ánimos constantes.

A la Dra. Cristina Sarriá, por enseñarme tanto del trabajo bien hecho, el valor del esfuerzo realizado para lograrlo y su disponibilidad, en lo profesional y en lo personal.

Cada reto conseguido comienza con la decisión de intentarlo.

Mr Wonderful/E.Ware

Infecciones Respiratorias de Vías Bajas de Etiología Viral en Adultos Ingresados

López Isidro, I.

Contenido

RESUMEN	I
INTRODUCCIÓN	1
1. VIRUS CAUSANTES DE INFECCIONES RESPIRATORIAS DE VÍAS BAJAS	1
<i>Virus Influenza</i>	2
<i>Virus Parainfluenza</i>	3
<i>Virus Respiratorio Sincitial</i>	5
<i>Adenovirus</i>	8
2. INFECCIONES RESPIRATORIAS DE VÍAS BAJAS: PAPEL DE LOS VIRUS RESPIRATORIOS.	9
<i>Neumonía</i>	10
<i>Traqueobronquitis</i>	13
<i>Reagudización de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)</i>	13
3. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS VIRUS RESPIRATORIOS	14
<i>Virus Influenza</i>	15
<i>Virus parainfluenza</i>	17
<i>Virus Respiratorio Sincitial</i>	18
<i>Adenovirus</i>	19
<i>Situación en España</i>	19
a. <i>Virus Influenza</i>	20
b. <i>Virus Parainfluenza</i>	25
c. <i>Virus Respiratorio Sincitial</i>	25
d. <i>Adenovirus</i>	25
4. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	26
<i>Cultivo centrifugación o shell vial:</i>	27

<i>Métodos alternativos a los cultivos:</i>	28
5. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS DE ORIGEN VIRAL.....	29
<i>Virus Influenza</i>	29
<i>Virus Parainfluenza</i>	31
<i>Virus Respiratorio Sincitial</i>	31
<i>Adenovirus</i>	32
6. PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS DE ORIGEN VIRAL	32
ESTUDIO CLÍNICO EXPERIMENTAL	35
1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	35
2. OBJETIVOS.....	38
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	38
<i>Tipo de estudio</i>	38
<i>Población objetivo</i>	38
<i>Muestra</i>	39
<i>Criterios de inclusión</i>	39
<i>Criterios de exclusión</i>	39
<i>Procedimientos</i>	39
<i>Estudio estadístico</i>	42
RESULTADOS	43
1. POSITIVOS PARA INFECCIÓN VIRAL POR TÉCNICAS RÁPIDAS (GRUPO 1).....	43
2. NEGATIVOS PARA INFECCIÓN VIRAL POR TÉCNICAS RÁPIDAS (GRUPO 2)	53
3. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS ENTRE EL GRUPO 1 Y GRUPO 2	58
DISCUSIÓN	61
CONCLUSIONES	78
BIBLIOGRAFÍA.....	79

Infecciones Respiratorias de Vías Bajas de Etiología Viral en Adultos Ingresados

López Isidro, I.

Resumen

Introducción: los virus son un importante agente causal de infecciones respiratorias, tanto de vías superiores como inferiores, estas constituyen un importante problema de salud en la población general por su elevada incidencia e importantes morbilidad y mortalidad asociadas, así como por costes que suponen.

Objetivo: determinar la frecuencia de virus respiratorios en los pacientes que ingresaron por infección respiratoria de vías bajas o que la desarrollaron durante su hospitalización en un servicio de Medicina Interna-Infecciosas.

Metodología: cohorte prospectiva con técnicas microbiológicas de diagnóstico rápido viral. Se incluyen los casos de 3 años consecutivos, de las temporadas de gripe de los años 2005-2006, 2006-2007 y 2007-2008 de los meses de enero a abril, ambos incluidos.

Resultados: en 38 pacientes (11´5%) las técnicas de diagnóstico rápido resultaron positivas. Seis pacientes (15´8%) se diagnosticaron de neumonía segmentaria, 2 de neumonía lobar y 2 de neumonía múltiple. El resto presentaron 1 neumonía intersticial, 23 traqueobronquitis agudas y 3 reagudizaciones de EPOC. Comparando las características de los pacientes, únicamente presentaron significación estadística la presencia de expectoración ($p = 0\text{'}028$), predominante en los pacientes con técnica rápida negativa, y

sibilancias ($p = 0.029$), que es más frecuente en los pacientes con técnica rápida positiva. La evolución de los pacientes es satisfactoria en 36 (94.7%).

Discusión: Los virus respiratorios pueden producir enfermedad grave que conlleve el ingreso hospitalario. La ausencia de expectoración y la presencia de sibilancias en la exploración harían sospechar una infección viral. Existen variaciones anuales en los tipos de virus respiratorios aislados en un mismo periodo.

Palabras Clave: Infección respiratoria de vías bajas, virus respiratorios, temporada gripal, adulto ingresado

INTRODUCCIÓN

1. Virus causantes de infecciones respiratorias de vías bajas

Los virus son un importante agente causal de infecciones respiratorias, sobre todo en la edad pediátrica, aunque cada vez más estudios muestran que en los adultos también producen un elevado número de infecciones respiratorias, tanto de vías superiores como inferiores. Aunque inicialmente la mayoría de trabajos se realizaron en pacientes inmunocomprometidos (especialmente receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos y de órgano sólido ⁽¹⁻⁴⁾), cada vez hay más evidencia de que pueden afectar a individuos inmunocompetentes ⁽⁵⁻⁷⁾. Dos grupos que se ven especialmente afectados por estas infecciones son los ancianos y las personas con enfermedades crónicas subyacentes, por condicionar ambas circunstancias una situación de inmunidad disminuida ^(5,8-13).

El elevado número de episodios que se producen anualmente supone un importante porcentaje del gasto derivado de los cuidados sanitarios, así como elevadas pérdidas económicas derivadas del absentismo laboral ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Muchos agentes pueden ocasionar los mismos cuadros clínicos, por lo que para llegar a un diagnóstico etiológico hay que considerar los datos clínicos y epidemiológicos, así como las pruebas de laboratorio ⁽¹⁷⁻²⁵⁾. De todos los virus respiratorios, se detallan en este epígrafe cuatro de los que con más frecuencia se relacionan con infecciones de vías respiratorias bajas. Otros virus que pueden causar clínica respiratoria son los coronavirus (especialmente el

implicado en el desarrollo del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o SARS, acrónimo derivado del nombre en inglés), los recientemente descubiertos metapneumovirus y bocavirus y otros virus como el del sarampión o los virus herpes simple (17–19,24,26–38).

Virus Influenza (39)

Los virus influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae, género Influenzae, y se clasifican en 3 tipos, influenza A, B y C. Presentan una envoltura lipídica con glucoproteínas derivada del huésped, que es crítica para la entrada y salida del virus en las células. En el interior, una cápside helicoidal rodea el ARN, que es monocatenario, fragmentado y de polaridad negativa. Los 3 tipos se distinguen en base a diferencias antigénicas, tienen diferente organización genética, distinta estructura, pueden infectar distintos huéspedes, y varían su epidemiología y características clínicas. Los virus A y B producen epidemias y brotes anuales, en general más graves en el caso de los virus A, mientras que los virus C provocan cuadros esporádicos más leves, que no implican a las vías respiratorias bajas.

En la envoltura destacan 2 proteínas, la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N), en base a las cuales se diferencian los subtipos de virus. Se han descrito hasta el momento 16 tipos antigénicamente distintos de H y 9 de N entre los virus de tipo A. Para la nomenclatura de cada uno de éstos se pone el tipo antigénico (A, B o C), huésped (si no son de origen humano), lugar donde se aisló por primera vez, número de cepa y año de aislamiento. Para los virus A, entre paréntesis se añade el antígeno H y N. Los virus B no tienen

subtipos, pues su H y su N no presentan las variaciones que hay los virus A. Hay 2 estirpes diferentes en circulación desde 2001: «Victoria» y «Yamagata»

Cuando los virus entran en las vías respiratorias, se introducen en las células epiteliales cilíndricas, destruyéndolas, bien mediante el cese de su actividad, o mediante activación de los mecanismos de apoptosis. Así, al inicio de la infección hay una elevada diseminación viral, que va disminuyendo conforme las células diana van siendo destruidas (40).

Clínica: periodo de incubación de 1 a 2 días, y periodo de transmisión de 3 a 5 días desde el inicio de los síntomas. Puede ocasionar diferentes cuadros clínicos, siendo el típico la gripe (fiebre elevada, mialgias y malestar general intensos, con síntomas respiratorios como tos seca y odinofagia). En adultos sanos, la clínica va desde la infección asintomática a la gripe clásica. En pacientes ancianos, los síntomas pueden ser más larvados, no aparecer fiebre o ser menos elevada, y faltar la clínica respiratoria (27,41). También puede producir afectación del tracto respiratorio inferior, incluso neumonía (42,43). Entre las complicaciones respiratorias destacan la traqueobronquitis, la reagudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la neumonía (viral o con sobreinfección bacteriana).

Virus Parainfluenza (44–48)

Los virus Parainfluenza humanos pertenecen a la familia Paramyxoviridae. Presentan una envoltura, derivada de la célula huésped, que es una bicapa lipídica con glucoproteínas (incluida la proteína hemaglutinina-neuraminidasa), una cápside y una molécula de ARN de cadena única no

segmentada de polaridad negativa. Hay 4 serotipos (virus parainfluenza 1 a 4), diferenciados por los antígenos de hemaglutinación y la fijación del complemento, y 2 subtipos (4a y 4b). Los virus parainfluenza 1 y 3 son miembros del género Respirovirus y los parainfluenza 2 y 4 son Rubulavirus. La glucoproteína hemaglutinina-neuraminidasa de los virus parainfluenza tiene mayor estabilidad antigénica que los virus influenza, aunque también se han descrito variaciones con el tiempo. Los virus de la familia Paramyxoviridae con patogenicidad para el ser humano son los 5 parainfluenza, el de la parotiditis, el del sarampión, Hendra, Nipah, el metapneumovirus humano y el VRS.

Los virus parainfluenza infectan preferentemente las células ciliadas de las vías respiratorias. Comienzan su replicación en el epitelio de las vías altas aproximadamente a las 24 horas de la infección, que alcanza su mayor intensidad a los 2-5 días ⁽⁴⁹⁾. Puede diseminarse posteriormente, unos 7 días tras la infección, a las vías bajas, lo que conduce a un cuadro clínico más grave.

Clínica: periodo de incubación de 2 a 6 días y periodo de transmisión inmediatamente antes y durante el tiempo que dura la clínica. Ocasionan un amplio espectro de infecciones respiratorias agudas, desde afectación leve de las vías respiratorias altas hasta neumonías graves. La más característica es la laringotraqueobronquitis (croup). Algún cuadro clínico se asocia con algún serotipo concreto⁽⁴⁵⁾. En niños sanos suelen afectar a las vías aéreas superiores y cuando afecta a las inferiores se manifiesta como croup (tipos 1 y 2, siendo de mayor gravedad en el primero de los casos) o bronquiolitis y neumonía (tipo 3). El virus parainfluenza 3 es el más frecuente de los parainfluenza recuperados en estudios sobre infecciones respiratorias en niños.

El virus parainfluenza 4 afecta generalmente de forma leve o asintomática a vías respiratorias altas⁽⁵⁰⁾. En adultos inmunocompetentes afecta fundamentalmente a las vías altas, ocasionando infecciones asintomáticas o leves. La afectación de vías aéreas bajas ocasiona traqueobronquitis y neumonías^(23,47), y pueden producir enfermedad severa en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y de pulmón. Entre el 1 y el 5% de las enfermedades respiratorias agudas están causadas por virus parainfluenza, alcanzando tasas de infección más altas y una mortalidad importante en ancianos ⁽⁵⁾. En los adultos, los virus parainfluenza se han implicado en un 0,6-1,3% de las enfermedades respiratorias agudas⁽⁴⁷⁾. También afectan a ancianos, aunque con menor impacto que VRS e influenza ⁽⁴⁸⁾, aunque puede ser también causa importante de mortalidad en estos pacientes ⁽⁵¹⁾.

Virus Respiratorio Sincitial ^(45,52)

El virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal agente causal de infecciones respiratorias en niños pequeños. Se disemina con gran facilidad de modo que en los primeros años de vida casi todo el mundo ha contraído alguna infección, aunque la inmunidad no es completa y las reinfecciones son frecuentes. Generalmente no causa infecciones graves, salvo en los 2 primeros años de vida, aunque sí produce una elevada morbilidad (infecciones de vías aéreas altas y episodios de broncoespasmo y bronquitis en niños mayores y adultos ^(53–55)). Además, cada vez está más claro su papel en infecciones en adultos y, especialmente, en ancianos ^(5,22,27,41,52,56–58).

Pertenece al orden Monegavirales, familia Paramyxoviridae, subfamilia Pneumovirinae que comprende el género Pneumovirus (contiene el VRS y un

virus similar al de la neumonía de los ratones, VRS bovino, ovino y caprino) y el género Metapneumovirus, con el metapneumovirus humano. Los VRS se diferencian del resto en el número y ordenación de sus genes. Son virus con cubierta con ARN no segmentado de cadena sencilla antisentido que se asocia a proteínas virales para constituir la nucleocápside, que es helicoidal. La envuelta es una bicapa lipídica derivada de la membrana plasmática de la célula huésped con espículas de glucoproteínas, pero carecen de hemaglutinina y neuraminidasa.

La glucoproteína G es la principal encargada de unir al VRS con las células huésped, encargándose la proteína F de facilitar el acoplamiento entre ambos. Ambas proteínas son las dianas de la respuesta humoral ante la infección (59).

Hay dos genotipos diferentes de VRS, el A y el B, determinados por diferencias (principal, aunque no únicamente) en la proteína G. Cada uno de ellos presenta a su vez diferentes subtipos.

El VRS infecta preferentemente las células cilíndricas ciliadas de las vías respiratorias, aunque también pueden hacerlo en otras, como los neumocitos I y II. Aparece un infiltrado linfocitario alrededor de los bronquiolos con edema en los tejidos que los rodean, que conlleva el crecimiento del epitelio y su posterior necrosis. Esto lleva a la obstrucción de las vías de pequeño calibre. Parece que la respuesta inmunitaria del huésped es importante a la hora de desarrollar la enfermedad y la aparición de complicaciones (60).

Clínica: periodo de incubación de 2 a 8 días y periodo de transmisión desde poco antes del inicio de los síntomas, en total, unos 7 a 10 días. En ocasiones, se ha descrito su excreción durante un tiempo más prolongado. En

algunos trabajos, se ha visto relación entre la carga viral y la gravedad de la infección ^(61,62). La primoinfección puede producir bronquiolitis, neumonía y traqueobronquitis ^(15,53), siendo el principal agente causal de ambos en niños pequeños. También puede afectar a las vías respiratorias altas, si bien esta afectación suele preceder a la de las vías bajas. La infección que se produce después de los 2 primeros años de vida es casi siempre una reinfección, cuyas manifestaciones son variables, desde asintomática (raro) hasta la afectación de las vías aéreas inferiores con enfermedad severa en poblaciones de riesgo. Cada vez más trabajos muestran la importante carga sanitaria que supone la infección en adultos por VRS^(15,24,27,56,57). Aunque lo más frecuente es la afectación de vías aéreas superiores (74%), en general acompañada de fiebre, también se produce afectación de vías bajas como traqueobronquitis, hasta en 26% de casos. Las primeras, suelen ser algo más severas y de mayor duración que el resfriado común, con una duración media de 9.5 días ⁽¹⁵⁾.

El papel que tiene el VRS en las infecciones de los pacientes ancianos, especialmente los institucionalizados, se va conociendo cada vez más, con diferentes estudios que se han realizado los últimos años ^(27,45,56,57,63,64), donde se muestra una incidencia que oscila entre el 5 y el 27% de las infecciones respiratorias en estos centros, con tasa de ataque del 1% al 5% ⁽⁵⁷⁾. Estos porcentajes se han demostrado similares a los que produce la gripe ⁽⁶³⁾. La infección por VRS es un importante agente implicado en exacerbaciones de EPOC, o enfermedades cardiovasculares ^(21,65) y estas reagudizaciones pueden ser una manifestación epidemiológica de la infección por VRS. Aún no se conocen bien los mecanismos que subyacen a la diferente severidad de la infección por VRS en cada paciente, unos dependientes del huésped y otros

del virus. Hay diferentes factores implicados como factores genéticos del huésped (sistema inmune) ⁽⁶⁰⁾.

Adenovirus ^(66,67)

Los adenovirus, además de muchas otras acciones, son muy importantes desde el punto de vista clínico por su capacidad para producir infecciones agudas en el aparato respiratorio.

Pertenecen a la familia Adenoviridae, género Mastadenovirus. Son virus sin envoltura, ADN de doble cadena lineal y con una cápside icosaédrica constituida por 252 subunidades proteicas denominadas capsómeros, que se agrupan en subunidades llamadas pentones, hexones y fibras. Hay 240 hexones y 12 pentones que forman las 20 caras y los 12 vértices de la cápside. En cada vértice hay un pentón, en cuya base sobresale una fibra. Las fibras constituyen el aparato de fijación para la adsorción viral a la célula. Los hexones parecen tener unos sitios antigénicos comunes para todos los adenovirus y otros específicos para cada tipo, las fibras parecen ser principalmente tipo-específicas con alguna especificidad de grupo y los pentones son comunes a la familia adenovirus. Los anticuerpos neutralizantes se dirigen a los antígenos tipo-específicos de los hexones. Además de estas proteínas estructurales de superficie, alrededor del ADN hay al menos otras 10 proteínas, algunas de las cuales mantienen la integridad del genoma mientras que otras son enzimas.

Hay descritos más de 100 serotipos de adenovirus en la naturaleza, aunque no todos afectan al ser humano. Los que sí lo hacen, se dividen en 7

grupos (A-G) según su hemaglutinación. Algunos serotipos producen unos síndromes concretos y otros no.

Clínica: hay un amplio espectro de cuadros clínicos, probablemente en función de la afinidad de cada adenovirus por un tejido concreto. La mayor parte son autolimitadas, si bien, en niños o pacientes inmunocomprometidos, pueden ser graves. Nos centraremos únicamente en las infecciones respiratorias. Lo más común en niños, es la afectación de las vías respiratorias altas, faringitis o traqueítis, con clínica sistémica, dolor abdominal y cefalea. Ocasionalmente, desarrollan infecciones severas de vías bajas (bronquiolitis fulminante y neumonía). En adultos inmunocompetentes, es típica la aparición de epidemias en cuarteles, donde los soldados desarrollan fiebre, afectación de vías respiratorias altas, con progresión ocasional a vías bajas ⁽²⁶⁾. Los tipos que más frecuentemente se aíslan en neumonías atípicas son 4, 7, 14 y 21. Generalmente son autolimitadas y la sobreinfección y la muerte son raras, aunque están descritas ⁽⁶⁸⁾. Los pacientes inmunocomprometidos presentan infecciones invasivas severas ^(69,70).

2. Infecciones respiratorias de vías bajas: papel de los virus respiratorios.

Las infecciones respiratorias, tanto de vías aéreas superiores como inferiores, constituyen un importante problema de salud en la población general dada su elevada incidencia e importantes morbilidad y mortalidad asociadas, así como los grandes costes que suponen, derivados del absentismo laboral y

los generados por el ingreso hospitalario cuando éste es necesario. La afectación de las vías respiratorias bajas supone una mayor gravedad y tiene, por tanto, una mayor relevancia (17–19,71).

Se denomina **infección respiratoria baja** a aquella que afecta a las vías respiratorias inferiores, desde la tráquea hasta los alvéolos. Incluye: 1) neumonía, 2) traqueobronquitis aguda y 3) reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Neumonía

Infección que afecta a las vías aéreas más distales y al parénquima pulmonar, condicionando la aparición de fiebre, disnea, tos...^(72,73) así como clínica sistémica (sudoración, mialgias, cefalea...). En los pacientes ancianos, los síntomas suelen ser menos claros y presentan cuadros más insidiosos. Cursa con la aparición en la radiografía de tórax de algún infiltrado.

Clínica: Se pueden distinguir dos cuadros diferentes, la neumonía típica y la neumonía atípica.

1. Neumonía típica:

Cuadro de inicio brusco de fiebre y escalofríos, dolor torácico de características pleuríticas, disnea, tos y expectoración purulenta. Aunque este es el cuadro típico, la presentación es muy variable. Los pacientes ancianos pueden tener una clínica más sutil, con aparición más gradual de los síntomas, con predominio de taquipnea y presencia de estertores en la exploración ^(73,74).

Los agentes etiológicos más comunes son bacterias. El *Streptococcus* (*S.*) *pneumoniae* es el principal agente causal, con porcentajes variables según los estudios (40-80%) (75,76). Entre un 8 y un 14% son de etiología viral, siendo los principales virus causales influenza A y B, parainfluenza, adenovirus y VRS (72,77,78). Con frecuencia, *S. pneumoniae* aparece como una sobreinfección de otros microorganismos como los virus (79).

En ancianos es menos frecuente establecer un diagnóstico etiológico, en torno al 20-50% en algún estudio (74). En general sigue la tendencia de la población más joven, siendo la etiología bacteriana la más frecuente. *S. pneumoniae* continúa siendo el microorganismo predominante y es responsable del 20-60% de los casos, *Haemophilus influenzae* suele ser el segundo germen más común (5-10%), y cada vez es más frecuente la neumonía por aspiración y polimicrobiana (74).

Los virus también son agentes causales de neumonía en pacientes ancianos, con porcentajes que llegan a alcanzar hasta el 33% (5,23,27,31). Los virus más frecuentemente encontrados son el virus de la gripe A y B, el VRS, el metapneumovirus humano, el virus parainfluenza y el coronavirus(80). La neumonía viral en los ancianos no puede distinguirse, desde el punto de vista clínico, de la neumonía bacteriana mediante parámetros clínicos, analíticos o radiológicos. Al igual que en éstas, los signos pueden ser más sutiles y consistir únicamente en fiebre y alteración del estado mental (27,56). A menudo se observan disnea, sibilancias y tos productiva. Las mialgias, son frecuentes en la mayoría de neumonías virales, en especial con el virus de la gripe. El broncoespasmo y las sibilancias son más frecuentes con el VRS (27,56).

Se reconoce en la actualidad un nuevo síndrome, la neumonía asociada al sistema (cuidado) sanitario, con características mixtas entre la neumonía extrahospitalaria y la intrahospitalaria (81,82). *S. pneumoniae* parece tener menos importancia, causando los virus hasta 20% de los casos(82). Este cuadro parece tener mayor mortalidad, comparable a la de la neumonía nosocomial (81).

2. Neumonía atípica:

Suele ser un cuadro de inicio más leve, que cursa con disnea y tos seca. No siempre se puede diferenciar el agente causal de una neumonía por el cuadro clínico.

Los principales agentes causales son *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. Algunos trabajos han demostrado la presencia de alguno de estos microorganismos hasta en casi el 50% de pacientes con neumonía extrahospitalaria (30,83).

Los virus que más frecuentemente se han hallado como agentes causales de neumonías atípicas en adultos son influenza A y B, adenovirus 3, 4 y 7 (especialmente en militares), metapneumovirus humano, VRS (especialmente en adultos de edad avanzada y pacientes inmunodeprimidos) y el virus parainfluenza (23,27,63). Otros patógenos virales importantes en las neumonías atípicas son rinovirus, coronavirus, bocavirus y metapneumovirus humanos (23,24,26,30–38). Por otro lado, las infecciones mixtas por dos o más patógenos (virales o asociados a alguna bacteria) son relativamente frecuentes (31,37,84–87).

Traqueobronquitis ⁽⁸⁸⁾

Infección del árbol traqueobronquial que cursa con inflamación aguda de las vías respiratorias de mediano y gran calibre. Es autolimitada aunque se puede prolongar más allá de la duración de la infección. Se manifiesta por la presencia de tos, productiva o seca, que puede perdurar hasta durante 3 semanas. Es de origen viral en la mayoría de casos, aunque también la pueden producir bacterias. No produce un infiltrado en la radiografía de tórax.

. Patogenia: el patógeno daña directamente las células del epitelio de respiratorio y se desarrollan una serie de respuestas inmunitarias que colaboran a la lesión del epitelio y a la aparición de clínica sistémica ^(40,60).

Clínica: cuadro de afectación de vías respiratorias altas (congestión nasal, rinorrea, odinofagia) acompañado de malestar general y febrícula, apareciendo posteriormente tos y, en ocasiones, sibilancias. La tos suele mantenerse unos 7-10 días, persistiendo en ocasiones hasta más de 3 semanas. Los síntomas pueden variar en función del patógeno implicado, siendo más frecuente la fiebre en los virus de la gripe y adenovirus, y las sibilancias en el VRS y el metapneumovirus ⁽¹⁵⁾. La presentación clínica también puede variar en función de factores del huésped como son la situación inmunitaria, patologías subyacentes y la edad ^(15,21).

Reagudización de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) ^(89,90)

La EPOC es una enfermedad pulmonar caracterizada por una limitación persistente del flujo aéreo. Suele ser progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria acentuada y crónica de las vías aéreas y los pulmones cuando están

expuestos a partículas o gases nocivos. Característicamente, presenta episodios de empeoramiento clínico llamados reagudizaciones.

Los factores de riesgo de EPOC son: tabaquismo, contaminación ambiental y predisposición genética.

La clínica cardinal de la EPOC es la presencia de disnea, tos crónica y expectoración crónica. Las reagudizaciones (AEPOC) se caracterizan por un aumento de la disnea, del volumen y/o de la purulencia del esputo, más allá de las variaciones diarias, y que suponen un cambio en la medicación. Suponen un empeoramiento en la calidad de vida del paciente.

Hasta casi el 70% de las AEPOC son secundarias a infecciones respiratorias. Los patógenos más frecuentemente aislados son *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*. Estudios recientes encuentran en paciente ingresados por AEPOC entre un 31% y un 53% de aislamientos virales ^(65,91,92). Se han encontrado rinovirus, VRS, parainfluenza, virus influenza, coronavirus y metapneumovirus. Las infecciones mixtas virales-bacterianas pueden ser importantes y determinar el agente infeccioso causal de una reagudización de EPOC puede ser difícil.

3. Epidemiología de los virus respiratorios

Los problemas respiratorios constituyen una de las principales causas por la que los pacientes acuden al médico, siendo la mayoría de las veces un problema infeccioso.

Virus Influenza ⁽³⁹⁾

La infección se transmite cuando una persona susceptible entra en contacto con las secreciones respiratorias, cargadas de virus, de un paciente infectado, ya sea por inhalación (cuando tose o estornuda emite gotículas) o contacto directo o con fómites contaminados.

Hay diferentes manifestaciones de la gripe:

.- *Esporádica*: casos puntuales.

.- *Epidémica*: son brotes localizados en una zona, región o país determinados que aparecen de forma ocasional. Suelen ser causadas por variaciones menores del virus que aparecen en los períodos interpandémicos. Comienzan de forma brusca en invierno, presentan un pico máximo en 2 ó 3 semanas y desaparecen a las 4 ó 6 semanas, pese a que persiste población susceptible. Presentan una morbilidad moderada, sobre todo entre la población de 5 a 19 años, con baja mortalidad, que es más marcada en niños pequeños y mayores de 50 años. La morbilidad y mortalidad también aumentan en pacientes con patologías subyacentes. Generalmente, durante una epidemia prevalece una única cepa, aunque a veces conviven 2 cepas diferentes de un mismo tipo de virus, 2 subtipos diferentes o 2 virus de tipos diferentes.

En climas templados, en ambos hemisferios, las epidemias se producen en los meses de invierno (entre octubre y abril en el hemisferio norte y entre mayo y septiembre en el hemisferio sur). Los motivos de estos cambios estacionales no están completamente claros. Hay estudios que sugieren que estos cambios podrían deberse a efectos estacionales en la transmisibilidad del virus y ser resultado de unas condiciones de temperatura y humedad más

favorables para la replicación viral ^(93,94) o cambios en la conducta de las personas que favorecen una mayor transmisión del virus (con el frío se favorecen situaciones de hacinamiento). En climas tropicales no se ve una distribución tan estacional, sino que puede haber epidemia a lo largo de todo el año ⁽⁹⁵⁾.

Las epidemias de gripe producen un exceso de morbilidad y mortalidad ⁽⁹⁶⁾, generalmente secundarias a ingresos por neumonía y gripe, aunque también por reagudizaciones de EPOC, croup e insuficiencia cardíaca congestiva. Las muertes por neumonía y gripe fluctúan anualmente con picos en invierno y descensos en verano ⁽⁵¹⁾.

También hay un exceso de mortalidad relacionada con el tipo y subtipo de virus circulante, que es mayor con los virus AH3N2, y menor con los AH1N1 y los B.

.- *Pandémica*: aparece una variación mayor del virus frente al cual la población no es inmune. Éste se difunde rápidamente a nivel mundial, incluso fuera de la estación habitual de gripe, generando una elevada morbilidad y una mortalidad generalmente alta. Suele haber oleadas antes y después de un gran brote. El intervalo entre pandemias es impredecible y muy variable. En 2009 se produjo la última pandemia, debida a un nuevo tipo de virus, el A H1N1 de origen porcino.

La variación antigénica es un cambio en los antígenos virales frente a los cuales la población de riesgo no tiene, o es escasa, resistencia. Los cambios producen, sobre todo, en la hemaglutinina y en la neuraminidasa, y según su envergadura, se habla de variaciones mayores o menores.

La deriva antigénica son cambios antigénicos menores, en algún aminoácido, en la hemaglutinina y/o en la neuraminidasa, Estas variaciones condicionan que la unión de los anticuerpos generados por los pacientes ante infecciones previas, no sea tan eficaz como al virus original. De esta manera este nuevo virus va propagándose y sustituye al anterior ⁽¹²⁵⁾.

Hay momentos en los que las variaciones antigénicas son muy marcadas, llamadas salto antigénico, que condicionan la aparición de un virus frente al que la población apenas tiene resistencia, y desarrolla la enfermedad de forma generalizada (pandemia).

Virus parainfluenza ^(44,46,48,50)

Se transmite por contacto de mucosas con secreciones respiratorias (gotículas grandes) o superficies contaminadas por ellas. Es un virus ubicuo y afecta principalmente a niños. Cada tipo presenta una epidemiología estacional, diferente así mismo en distintas regiones del mundo. En nuestro clima los tipos 1 y 2 originan epidemias en otoño (el tipo 1 en años impares), el tipo 3 produce epidemias anuales en primavera (más prolongadas y con mayor actividad viral o un segundo pico estacional en otoño en los años que no circula el tipo 1). El tipo 4 produce enfermedad leve, generalmente limitada a vías respiratorias altas, y se aísla en tan contadas ocasiones que su estacionalidad no se conoce bien, aunque parece más frecuente en otoño e invierno.

El virus parainfluenza 3 con frecuencia progresa a vías respiratorias bajas, especialmente en niños inmunodeprimidos y adultos, lo que condiciona una mayor morbimortalidad.

Factores con influencia para determinar la mayor o menor gravedad de los cuadros desarrollados tras la infección por el virus parainfluenza son el sexo y la raza (bronquiolitis más frecuente en varones de raza distinta a la blanca), la lactancia materna (factor protector) y la vacunación antineumocócica (menor riesgo de neumonía en lactantes). En los pacientes inmunodeprimidos el periodo de diseminación del virus es más prolongado y presentan mayor riesgo de afectación de vías respiratorias bajas, con las consecuentes mayor gravedad y mortalidad.

Virus Respiratorio Sincitial ^(45,52)

EL VRS se transmite por contacto de mucosas (nasal u ocular) con secreciones respiratorias, principalmente aerosoles de partículas grandes (tos, estornudos) o superficies contaminadas ⁽⁶⁰⁾.

Es un virus ubicuo y la primoinfección tiene lugar al inicio de la vida. Produce infecciones todos los años, con estacionalidad diferente en función del clima, con brotes principalmente en invierno o primavera, que se prolongan durante unas 20 semanas. En climas templados se han demostrado también picos bianuales. No se han esclarecido aún los factores que determinan esta variabilidad en la estacionalidad de las epidemias por virus respiratorio sincitial y el clima ⁽⁹⁷⁾.

La diseminación de la infección es tan característica que se puede deducir sin hacer un diagnóstico virológico. Hay un aumento del número de

bronquiolitis y neumonías en la población pediátrica y un mayor número de niños pequeños ingresados por infección respiratoria de vías bajas. Casi todos los niños se infectan en los primeros años de vida, siendo muy frecuentes las reinfecciones.

Adenovirus ⁽⁶⁶⁾

Son ubicuos aunque con ligeras variaciones en la asociación de los serotipos específicos con diferentes en síndromes en distintas partes del mundo. La transmisión tiene lugar por vía fecal-oral o por gotitas, existiendo secreción viral prolongada en el tiempo, incluso después de la resolución del cuadro clínico. También es posible la transmisión por contacto con superficies contaminadas. La primoinfección generalmente tiene lugar en los primeros años de vida y generalmente al final de la primera década se ha tenido contacto con varios serotipos.

Situación en España

Durante los últimos años, en diferentes países se han ido realizando numerosos trabajos en los que se ha visto la presencia de virus como agentes etiológicos de infecciones respiratorias. La mayoría han estudiado pacientes ambulantes, pero otros se centran en pacientes ingresados, unos en inmunocomprometidos y otros en inmunocompetentes. Existen pocos datos sobre la población española ^(2,22,43,74,77,81,84,85,87,98–103).

En el Instituto de Salud Carlos III se encuentran el Centro Nacional de Epidemiología y el de Vigilancia Epidemiológica y allí, diferentes laboratorios de distintos puntos de la geografía española envían informes de los diferentes

aislamientos virales que llevan a cabo. Los datos referentes a los diferentes virus, de las 3 temporadas estudiadas, proceden del Sistema de Información Microbiológica, y los referentes a la epidemia de gripe de los resúmenes de las temporadas estudiadas del Sistema de Vigilancia de la Gripe. A continuación, se muestran los datos de los años en los que se llevó a cabo el presente estudio.

a. Virus Influenza

Infección por Influenza A:

Notificaron casos 16 laboratorios de Aragón, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Ceuta, Navarra y País Vasco. Las notificaciones en cada una de las 3 temporadas estudiadas, en las primeras 18 semanas fueron 305, 451 y 113 respectivamente.

Infección por Influenza B:

Catorce laboratorios de Aragón, Canarias, Castilla y León, Cataluña, Ceuta, Navarra y País Vasco notificaron casos. El total de éstos durante las primeras 18 semanas de 2006, 2007 y 2008 fueron 136, 68 y 159 respectivamente.

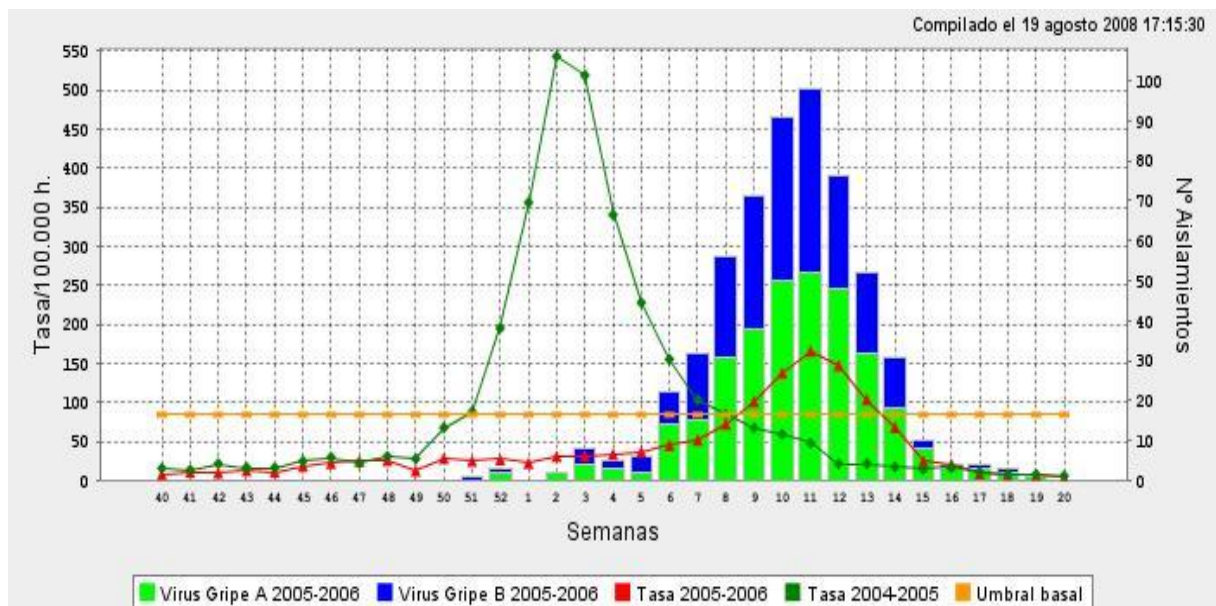
Aunque varios laboratorios a nivel nacional notifican los aislamientos de virus respiratorios que realizan, únicamente existe un sistema de vigilancia epidemiológica estructurado y que emite boletines semanales sobre los virus Influenza, dada la elevada morbi-mortalidad de la gripe. Hay boletines semanales nacionales, que elabora el Centro Nacional de Epidemiología que

recogen el número de aislamientos realizados en los laboratorios asociados, el porcentaje de infección que éstos representan y si se supera o no el umbral que determina el inicio de la epidemia gripal cada año. Muestran también la intensidad de ésta cuando se ha iniciado y la curva que sigue hasta el fin de la misma. También ofrecen información sobre el tipo de virus predominante (A o B) y las cepas aisladas. Centrándonos en España, se detallan a continuación los años 2006, 2007 y 2008, en las 18 primeras semanas de cada 1 de ellos, para comparar los hallazgos de nuestro trabajo con los datos nacionales. La temporada gripal, abarca semanas comprendidas entre un año y el siguiente. El periodo de vigilancia, en el que se recogen datos en los laboratorios del sistema centinela de vigilancia de la gripe abarca desde la semana 40 de un año a la semana 20 del siguiente, de modo que, aunque hagamos referencia a los años 2006 a 2008 (por considerar nuestro trabajo únicamente las semanas 1 a 18 cada año), en realidad se trata de temporadas gripales 2005-2006, 2006-2007 y 2007-2008 respectivamente.

En 2006, la temporada gripal fue tardía, no superándose el nivel umbral de epidemia hasta la novena semana del año, si bien a partir de la sexta semana se empezó a ver un aumento en el número de notificaciones. La epidemia se mantuvo hasta la semana 14, en que se llegó de nuevo a niveles bajo el umbral de epidemia. La incidencia máxima de enfermedad se alcanzó la semana 11. La actividad gripal evolucionó de manera dispar en las diferentes regiones, aumentando en primer lugar en el norte del país, pasando después al centro y finalmente al resto. Madrid, a partir de la séptima semana se encontró en fase epidémica con una intensidad moderada, que alcanzó su pico de máxima incidencia la semana 10 y perduró hasta la semana 12. El grupo de

edad más afectado fue de 0 a 14 años, y no se detectó ningún subtipo de virus predominante. Aunque al inicio de la temporada predominaba el tipo B, finalmente fue el tipo A el predominante, sobre todo al final de la epidemia. Los casos en los que se llegó a identificar la cepa causante mostraron predominio de los virus A (H1N1), salvo en las semanas 5 y 7 en que se registró mayor número de virus B (104).

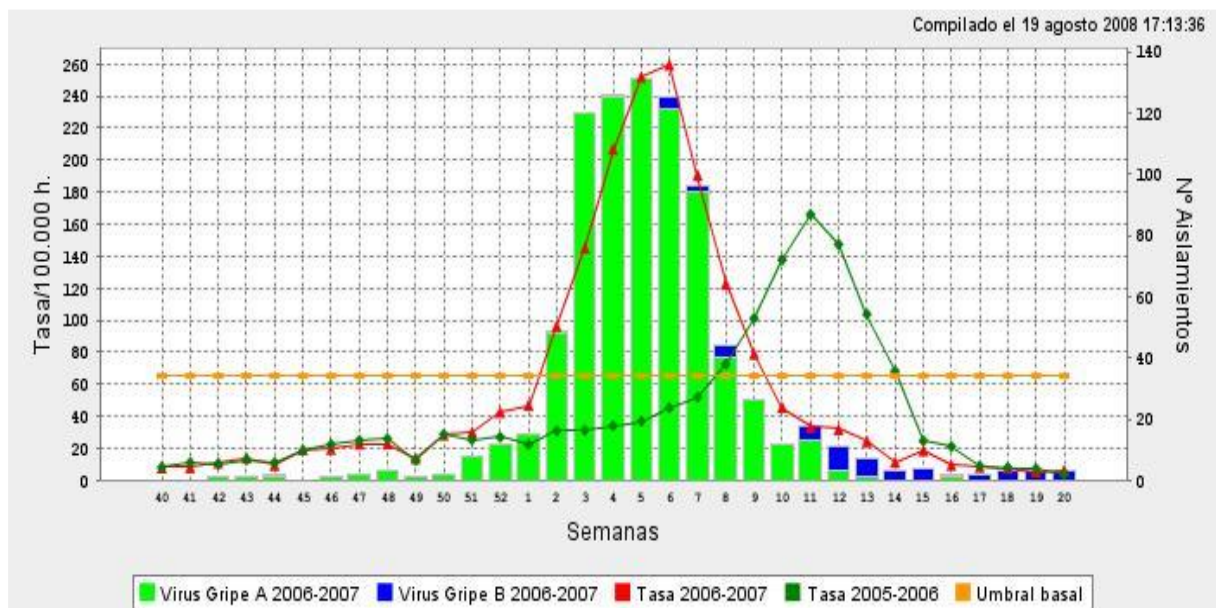
Imagen 1. Gripe. Tasa de incidencia semanal y aislamientos virales. Temporada 2005/2006. Sistema Centinela. España. Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.



En 2007 la temporada gripal fue algo más precoz que el año anterior, iniciándose la epidemia a partir de la segunda semana del año, alcanzando la máxima incidencia la enfermedad en la sexta semana y quedando los aislamientos por debajo del umbral de epidemia a partir de la décima semana. El inicio de la actividad gripal se produjo en el norte y noroeste de la península en las últimas semanas de 2006, generalizándose a partir de la semana 4 de

2007. En Madrid, se alcanzaron niveles epidémicos a partir de la tercera semana, volviendo a detectarse casos esporádicos a partir de la novena. El grupo de edad más afectado fue nuevamente de 0 a 14 años, siendo el grupo de mayores de 65 años el que presentó menores tasas de enfermedad. El virus predominante durante la fase epidémica fue el A (91%), detectándose una circulación tardía de los virus B, a partir de la semana 12. De las cepas identificadas como virus A el 97% fueron H3N2, que es más virulento, lo que podría explicar la mayor intensidad de la epidemia este año respecto al previo (105).

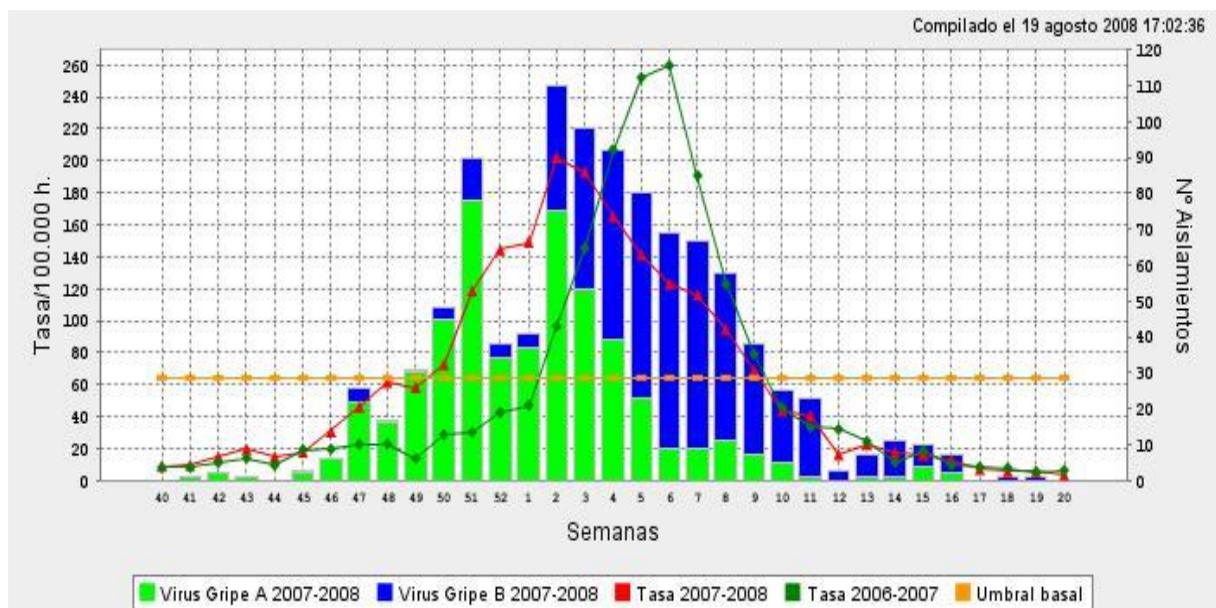
Imagen 2. Gripe. Tasa de incidencia semanal y aislamientos virales. Temporada 2006/2007. Sistema Centinela. España. Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.



El año 2008 comenzó en plena epidemia gripal, que se había iniciado en España (único país europeo en el que ésta había comenzado) en la semana 50 de 2007, y predominaban los virus A. Desde la semana 3 la epidemia va

disminuyendo en intensidad, y ya en la semana 9 se objetiva sólo una circulación esporádica. A partir de la segunda semana, los virus B comenzaron a aumentar, detectándose también algunos virus C, y desde la cuarta semana la proporción de asilamientos B es mayor que la de A, manteniéndose así el resto de la temporada gripal. Así, en conjunto la epidemia duró 12 semanas, más de lo habitual, probablemente por este cambio en la predominancia A-B. Todos los aislamientos realizados en nuestro trabajo se realizaron cuando la epidemia ya había finalizado (a partir de la semana 11), si bien, de forma concordante con la tendencia vista 2 fueron virus B y una co-infección A-B ⁽¹⁰⁶⁾.

Imagen 3. Gripe. Tasa de incidencia semanal y aislamientos virales. Temporada 2007/2008. Sistema Centinela. España. Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.



b. Virus Parainfluenza

Notificaron casos 10 laboratorios de las siguientes Comunidades Autónomas: Aragón, Canarias, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País

Vasco. El total de casos notificados en cada una de las tres temporadas del estudio fueron 33, 15 y 11 respectivamente. Nuestro trabajo sólo detectó casos en el primero de los años, aislándose 1 caso en la semana 6, 4 en la semana 8 y 1 en la semana 11.

c. Virus Respiratorio Sincitial

Veintiocho laboratorios de: Aragón, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Ceuta, Navarra y País Vasco notificaron casos. El número total de casos en las 18 primeras semanas de 2006, 2007 y 2008 fueron 782, 661 y 607 respectivamente.

d. Adenovirus

Notificaron casos 18 laboratorios de las siguientes Comunidades Autónomas: Aragón, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Ceuta, Navarra y País Vasco. No hay datos enviados por laboratorios de la Comunidad de Madrid. El número total de casos fue 324, 299 y 56 en 2006, 2007 y 2008 respectivamente. Si nos ceñimos a las 18 primeras semanas de cada uno de los años (en las que se tomaron las muestras para nuestro estudio), observamos que esas cifras fueron 153, 172 y 50.

4. Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico de las infecciones respiratorias de vías bajas precisa de un cuadro clínico compatible y pruebas complementarias: analítica general sanguínea, con hemograma y recuento celular y Rx de tórax (73,107,108).

Para alcanzar un diagnóstico etiológico se precisan diferentes pruebas microbiológicas, a pesar de lo cual no es posible establecerlo en un elevado porcentaje de casos.

Diferentes guías y documentos de consenso publicados, tanto a nivel nacional como internacional describen las técnicas diagnósticas disponibles así como su indicación y adecuación, especialmente en el caso de NAC (73,103,107–109).

Se pueden emplear varios métodos para la detección de los virus causantes de una infección: visualización al microscopio, cultivo, detección de antígenos, detección de ácidos nucleicos y detección de anticuerpos generados frente a ellos (110). Los dos primeros son los de menor utilidad por su complejidad. Por otro lado, para el diagnóstico rápido de las infecciones, no resultan apropiados ni el cultivo (que en algunos virus puede no mostrar resultados hasta pasados varios días de la siembra de la muestra) ni la serología (por precisar muestras pareadas, separadas entre sí unas 3-6 semanas, que muestren aumento en los títulos de anticuerpos frente a un virus concreto). Por otro lado, en algunos virus, hasta un 10-30% de pacientes con infección documentada tienen estudio serológico negativo (46).

El método considerado de referencia hasta finales del siglo XX para el diagnóstico de infecciones virales lo constituía el cultivo celular, proceso lento y costoso que precisa de personal entrenado. Hay una serie de líneas celulares que se replican in vitro en frascos y tubos y que cuando son infectados por un

virus muestran una serie de cambios en su proliferación (conocidos como efecto citopático) que se pueden detectar al visualizarlos en el microscopio.

Los últimos años ha habido un marcado desarrollo en las pruebas de diagnóstico microbiológico, de modo hoy se puede demostrar la presencia de un gran número de agentes (de sus antígenos o los ácidos nucleicos) implicados en el desarrollo de infecciones que antes no podíamos encontrar (virus, gérmenes difíciles de cultivar o no cultivables), con las ventajas adicionales frente al cultivo de no requerir periodos de tiempo tan prolongados para detectar gérmenes y de no requerir personal tan experimentado. Dentro de estas técnicas, en la detección de virus causantes de infecciones respiratorias destacan las siguientes (17–19,110–113)

Cultivo centrifugación o shell vial (114,115):

El shell vial es un tubo pequeño con medio de cultivo tisular en el que se introduce un cristal pretratado sobre el que se hace crecer una monocapa de células. Se centrifuga a baja velocidad y se incuba. De esta manera la recuperación de las células es más sencilla y se detecta precozmente si hay un virus (la mayoría se demuestran a las 24 horas). Una vez visualizado el efecto citopático, se utilizan anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína, específicos para antígenos de cada tipo de virus.

Métodos alternativos a los cultivos:

Consisten en la detección de los virus en secreciones respiratorias, ya sean antígenos o ácidos nucleicos virales. La detección de éstos es independiente de la viabilidad de los virus.

Métodos de detección de antígenos

Actualmente, existe gran número de pruebas comercializadas para detectar antígenos virales. Hay diferentes técnicas, entre las que destacan el enzimoimmunoanálisis (EIA), técnicas de inmunofluorescencia (IF) y pruebas de inmunocromatografía, pudiendo utilizarse en muestras respiratorias o para identificar un virus en un cultivo. Hay técnicas de inmunocromatografía capilar y enzimoimmunoanálisis de membrana, de lectura visual, que identifican en pocos minutos un virus o sus antígenos, aunque tienen un coste elevado con bajas sensibilidad y especificidad. Las técnicas de inmunofluorescencia consisten en la utilización de un anticuerpo marcado con un elemento fluorescente específico frente a antígenos (IF directa) o frente a anticuerpos específicos (IF indirecta) de un virus. Son pruebas que se pueden realizar en el lugar en que se atiende al paciente (atención primaria, urgencias...) o nada más ser recibidas las muestras en el laboratorio, con lo que se obtiene un resultado en breve lapso de tiempo. Muy utilizados en la detección de VRS y virus influenza A y B, en los que presentan elevada especificidad (>95%), con lo que un resultado positivo es especialmente útil cuando el virus está más activo en la población. Por el contrario, algunos presentan baja sensibilidad para virus respiratorios (6% al 80%) y un resultado negativo debe ser confirmado por otro método. Muchos de ellos sólo detectan un único tipo de virus.

Métodos de detección de ácidos nucleicos

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos han supuesto un cambio radical en el diagnóstico de infecciones virales y hoy en día se

encuentran disponibles análisis comerciales para la detección de los virus más comunes y análisis caseros para muchos otros. También existen kits comerciales para la detección simultánea de diversos virus respiratorios. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son las más utilizadas.

5. Tratamiento de las infecciones respiratorias de origen viral

Actualmente existen tratamientos específicos para algunos virus, como el de la gripe y el virus respiratorio sincitial, que permiten disminuir la duración e intensidad de los síntomas y que podrían llevar a una reducción en el uso de recursos diagnósticos y en el consumo de antibióticos^(3,116–121).

Influenza ^(39,41,122,123)

Adamantanos.

Actúan inhibiendo el canal iónico de la proteína M2 del virus de la gripe A, impidiendo de este modo la replicación del virus. Se han utilizado amantadina (sólo eficaz frente al virus A) y rimantadina. Se administran 100 mg cada 12 horas durante 5 días por vía oral. La amantadina presenta toxicidad principalmente a nivel del sistema nervioso central y la rimantadina gastrointestinal. Las cepas circulantes en la actualidad presentan elevada resistencia a este grupo de fármacos.

Inhibidores de la neuraminidasa.

Impiden la liberación de los viriones de las células infectadas. Son activos frente a virus A y B. En la actualidad están aprobados oseltamivir, zanamivir, peramivir y laninamivir. El oseltamivir se administra a dosis de 75 mg cada 12 horas vía oral durante 5 días, y es eficaz tanto para prevención como para tratamiento de gripe no complicada en adultos sanos y parece beneficioso también en casos graves. Resulta menos eficaz en virus B que en virus A. Su toxicidad es sobre todo gastrointestinal y puede afectar también la función renal y presentar efectos psiquiátricos. Zanamivir a dosis de 10 mg cada 12 horas inhalados durante 5 días tiene una eficacia similar a la del oseltamivir, con actividad frente a cepas resistentes a éste. Su efecto secundario más común es la aparición de broncoespasmo en pacientes con asma o EPOC. En algunos países está aprobado el peramivir administrado intravenoso en casos graves. Está en estudio también el laninamivir, vía inhalada y oral. Oseltamivir y zanamivir tienen eficacia limitada en disminuir la duración de la clínica en adultos; no es así en niños asmáticos. No está clara su eficacia en reducir las complicaciones de la gripe.

Rivabirina.

Es un análogo de la guanosina, un nucleótido, por lo que puede inhibir la replicación de muchos virus, como los de la gripe, parainfluenza y VRS. Su actividad aumenta al administrarla asociada a otros antivirales: con inmunoglobulina frente VRS, y con adamantanos o inhibidores de la neuraminidasa frente a gripe A. Se ha utilizado en aerosol a dosis de 1,5

mg/Kg/h durante 12-20 horas al día durante 3-5 días en adultos. Es activa frente a virus influenza B y C.

DAS181.

Antiviral en fase experimental con actividad frente a los virus de la gripe A y B y los virus parainfluenza tipos 1-3. Es una sialidasa de *Actinomyces viscosus*. Descompone los ácidos siálicos en posición terminal de la superficie de las células respiratorias humanas, reduciendo así la unión de los virus respiratorios a sus receptores.

Parainfluenza (44,122,124)

No existe un tratamiento específico. Hay estudios con ribavirina sistémica y se esté planteando el uso de DAS181.

VRS (41,52,122–124)

Ribavirina.

Se ha utilizado en aerosol durante 12-20 horas al día durante 3-5 días en adultos. El tratamiento con ribavirina se debe plantear de forma individual para los niños con enfermedades graves o que tengan un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad complicada o grave.

Anticuerpos

Se han utilizado anticuerpos en el tratamiento de la infección por VRS. Hay ensayos con inmunoglobulina policlonal por vía intravenosa y con palivizumab (anticuerpo monoclonal anti-F), solos o en combinación con ribavirina. No se han obtenido resultados homogéneos aunque se toleran

bien y tienen buen perfil de seguridad. Hay diferentes protocolos para uso como profilaxis.

Adenovirus (66,122,124)

No existe un tratamiento específico. Se ha utilizado cidofovir intravenoso en pacientes inmunosuprimidos.

6. Prevención de las infecciones respiratorias de origen viral

La nasofaringe está colonizada por un gran número de microorganismos, que se pueden aspirar, pasando a las vías aéreas inferiores, pudiendo ocasionar una infección. El diagnóstico etiológico de éstas puede prevenir la diseminación con el aislamiento respiratorio del caso.

La prevención de la diseminación de las infecciones virales se puede realizar a diferentes niveles: mediante el aislamiento de los casos y mediante el uso sistematizado de vacunas y el uso de fármacos antivirales.

Métodos para evitar el contagio.

Las precauciones universales evitan la diseminación de microorganismos a través de secreciones en las manos y los fómites. Una higiene de manos adecuada y las medidas prevención de transmisión por gotas permiten evitar la diseminación de los virus mencionados (OMS).

Vacunas

.- Influenza.

La vacunación antigripal es la medida más eficaz para prevenir la gripe y todas sus consecuencias. Las vacunas son eficaces, seguras y coste-efectivas, especialmente en grupos de riesgo de sufrir complicaciones. Aunque su efectividad puede ser menor en ancianos ⁽¹²⁾, su uso sigue suponiendo una reducción en la gravedad y la incidencia de complicaciones (incluida la muerte). La OMS recomienda la vacunación anual en las mujeres embarazadas en cualquier etapa del embarazo, los niños de 6 meses a 5 años, los ancianos (\geq 65 años), las personas con enfermedades crónicas (VIH/sida, asma, neumopatías crónicas o cardiopatías crónicas) y los trabajadores de la salud.

La eficacia de la vacuna aumenta si los virus que contiene se corresponden con las cepas circulantes. El Sistema Mundial OMS de Vigilancia y Respuesta a la Gripe (GISRS) —una red de Centros Nacionales de la Gripe y Centros Colaboradores de la OMS en todo el mundo— realiza un seguimiento constante de los virus gripales circulantes en el ser humano y actualiza la composición de las vacunas antigripales.

Las vacunas contienen 3 cepas de virus influenza (trivalentes): una cepa A H1N1, una A H3N2 y una B. Desde la temporada gripal 2013-2014, la OMS recomienda añadir un cuarto tipo de cepa, otro virus B (vacunas tetravalentes).

Hay vacunas inactivadas y recombinantes inyectables y una vacuna con virus vivos atenuados de administración por vía inhalada.

.- Parainfluenza.

No existe en la actualidad ninguna vacuna aprobada.

.- VRS.

No existe en la actualidad ninguna vacuna aprobada.

.- Adenovirus.

No existe en la actualidad ninguna vacuna aprobada.

Fármacos

Tanto los adamantanos como oseltamivir y zanamivir se han utilizado para evitar la diseminación de la infección por virus de la gripe en personas en contacto con pacientes infectados. Deben administrarse durante el período de exposición.

Anticuerpos monoclonales

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 murino humanizado específico frente a la proteína F del VRS. Se administra vía intramuscular a dosis de 15 mg/kg una vez al mes. Su principal indicación son los niños con riesgo de padecer la infección por el VSR: grandes prematuros, displasias broncopulmonares y cardiopatías congénitas.

ESTUDIO CLÍNICO EXPERIMENTAL

1. Justificación del estudio

Como ya se ha mencionado, las infecciones respiratorias son un importante problema de salud en la población general. La infección respiratoria aguda es la enfermedad más frecuente a lo largo de toda la vida del ser humano (1,17–19,78,125). Esta importancia se debe a las significativas morbilidad y mortalidad que producen, acompañados de los gastos derivados de ellas. Las infecciones que afectan a las vías aéreas superiores son más frecuentes, pero las que se producen en las vías inferiores conllevan mayor gravedad, precisando ingreso hospitalario un porcentaje mucho mayor de pacientes incluso en unidades de cuidado intensivos (42).

Son muchos los agentes que pueden producir infecciones respiratorias, con una presentación clínica muy similar, lo que hace prácticamente imposible el diagnóstico etiológico de un paciente determinado a partir únicamente de sus síntomas (5,16–19,22,23,29,31,41,56,64,77,85,100,103,126–128). Se precisan técnicas diagnósticas que nos permitan encontrar el agente causal de cada cuadro. A lo largo de la historia, el hecho de no pensar en los virus como patógenos capaces de producir infecciones respiratorias, especialmente con afectación de las vías inferiores, acompañado de la ausencia (hasta hace poco tiempo) de tratamientos específicos para ellos, ha llevado a la rutina de no diagnosticar los agentes etiológicos de dichas infecciones (1,5,129). A este hecho se une el que hasta hace poco tiempo, se creía que los virus únicamente afectaban a la

población infantil y a sujetos inmunosuprimidos, por lo que la gran mayoría de trabajos publicados hacen referencia a estas poblaciones (1–4,123).

Pero hoy en día, la evolución de las técnicas microbiológicas ha permitido llegar a encontrar los patógenos implicados en el desarrollo de estos cuadros respiratorios y para algunos de los virus respiratorios hay también hoy en día un tratamiento específico, por lo que parece necesario empezar a buscar a los virus como agentes causales de las infecciones de vías bajas.

El establecimiento de la etiología viral de la infección respiratoria que precisa hospitalización, por métodos microbiológicos rápidos, permitiría introducir un tratamiento específico precoz y mejorar, por tanto, el pronóstico y manejo de los pacientes (6,29,32,54,112,117–119,123,130,131). Existen para algunos virus tratamientos eficaces, como para la gripe o el VRS. Además, el diagnóstico etiológico permitiría mejorar el control epidemiológico y la transmisión nosocomial de estas infecciones (6,37,54,82,112,117–119,127,130,132–137). El diagnóstico precoz extrahospitalario, reduciría los ingresos hospitalarios o su duración, la realización de pruebas diagnósticas y el uso innecesario de antibióticos (3,37,112,117–120,130,132). Además, el uso de estas técnicas permitiría la detección de virus con potencial pandémico como el SARS, la gripe aviar...(130,136,138). Todo esto conllevaría una reducción en los costes derivados del tratamiento de las infecciones respiratorias de vías bajas que precisan ingreso (16,120,139).

Estas técnicas, deben tener una sensibilidad y especificidad adecuadas así como valores predictivos positivo y negativo apropiados que permitan usarlas con fiabilidad. Se han realizado múltiples estudios para evaluar las diferentes técnicas de diagnóstico rápido que hay en el mercado. Globalmente, las técnicas de diagnóstico directo basadas en la detección de antígenos

virales mediante inmunocromatografía, IF o EIA presentan sensibilidades que pueden llegar hasta cerca de un 70% o mayores y especificidades de hasta un 98%, con valores predictivos positivos pobres, pero negativos que alcanzan el 95-96%. Los Shell vials también presentan porcentajes variables de sensibilidad y especificidad. Las muestras utilizadas, la época del año, la edad de los pacientes y su situación inmunológica, son variables que pueden hacer que esas cifras varíen (5,16–19,118,133,136).

Tabla 1. Técnicas de diagnóstico viral

TÉCNICA	VIRUS	MUESTRAS	TIEMPO	LIMITACIONES
INMUNOCROMATO- GRAFÍA	Flu A y B VRS	Hisopo NF, N, F. Lavado/aspirado N/F	< 30 min	Sensibilidad y especificidad variables*
INMUNOFLUORESCEN- CIA ENZIMOINMUNOANÁ- LISIS (EIA)	Flu A y B VRS PI Adeno	Hisopo/lavado NF Aspirado N, T Lavado B	1-4 horas	.-Microscopio fluorescencia. .-Personal entrenado .-EIA más complejo
PCR	Flu A y B VRS PI Adeno	Hisopo NF, F Lavado NF , B Aspirado N, T Esputo	1-8 horas	Dotación del laboratorio.
SHELL VIAL	Flu A y B	Hisopo NF, F Lavado NF , B Aspirado N, T Esputo	1-3 días	.-Personal entrenado .-Mejora detección al utilizar líneas celulares mixtas
CULTIVO	Flu A y B VRS PI Adeno	Hisopo NF, F Lavado NF , B Aspirado N, T Esputo	3-10 días	.-Lentitud. .-No se detectan otros patógenos. .-Personal entrenado

Flu: Influenza.PI: parainfluenza; Adeno: adenovirus; NF: nasofaríngeo; N: nasal; F: faríngeo; T: traqueal; B: bronquial; min: minutos. * en función de tipo de muestra, edad del paciente, tiempo de evolución de la clínica

2. Objetivos

Primario: Determinar la frecuencia de virus respiratorios en los pacientes que ingresan por infección respiratoria de vías bajas o que la desarrollan durante su hospitalización en un servicio de Medicina Interna-Infecciosas.

Secundario: Relación entre el aislamiento viral y las características epidemiológicas, clínicas y radiológicas de la infección.

3. Material y métodos

Tipo de estudio

Cohorte prospectiva de infecciones respiratorias de vías bajas estudiada mediante técnicas microbiológicas de diagnóstico rápido viral.

Población objetivo

Todos los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna-Infecciosas con una infección respiratoria de vías bajas, diagnosticada en los meses de invierno de 3 años consecutivos, de las temporadas de gripe de los años 2005-2006, 2006-2007 y 2007-2008, de los meses de enero a abril, ambos incluidos.

Muestra

No se utiliza procedimiento de muestreo, se incluye toda la población objetivo.

Criterios de inclusión

Pacientes cuyo motivo de ingreso es infección respiratoria de vías bajas, o que la desarrollan durante el mismo.

Criterios de exclusión

- Neumonía por aspiración (evidencia o sospecha de paso de contenido gástrico a las vías respiratorias).
- Pacientes con larga evolución de la clínica (>2 semanas).

Procedimientos

De forma prospectiva y sistemática se recogen en un cuadernillo informatizado los siguientes datos:

Epidemiológicos:

Lugar de adquisición de la infección: comunidad, residencia u hospital (nosocomial).

Comorbilidad que condiciona inmunodepresión: etilismo, tratamiento inmunosupresor habitual, infección por VIH, diabetes mellitus, neoplasia activa.

Clínicos:

Se interrogó a los pacientes sobre el cuadro clínico que presentaron los días previos a su llegada al hospital: número de días, presencia de febrícula o fiebre y tiritona, odinofagia u otalgia, tos y expectoración, disnea y dolor torácico pleurítico. Dentro de la exploración física se recogió la presencia de broncoespasmo (sibilancias), estertores o roncus, y si el paciente presenta trabajo respiratorio con tiraje.

Exámenes complementarios:

En todos los pacientes se realizó radiografía de tórax y sistemático de sangre con recuento celular diferencial, al ingreso. Se obtuvo gasometría arterial basal de los que tenían saturación de oxígeno menor del 90-92% con pulsioxímetro (en los pacientes con oxigenoterapia domiciliar la muestra se tomó con el flujo de oxígeno prescrito). Si los pacientes llegaron a urgencias con oxígeno y la muestra se obtuvo con éste, no se considera para el estudio.

Microbiología:

- Se tomaron muestras para la detección de virus mediante lavado nasal-nasofaríngeo. Para ello se inclinaba la cabecera del paciente a 45° y se introducían 5 cc de suero salino fisiológico en cada fosa nasal. Tras ello el paciente expulsaba el líquido en un recipiente estéril (o se recogía por la boca el suero que pasaba a hipofaringe) que se remitía inmediatamente para estudio, manteniendo la cadena de frío. La toma se realizaba precozmente al ingreso del paciente o al iniciarse los síntomas cuando era nosocomial. En 2 pacientes se remitieron muestras del lavado broncoalveolar (BAL) y del broncoaspirado (BAS) para estudio viral.

- En las muestras se aplicaron técnicas rápidas de diagnóstico para los siguientes virus:

- Adenovirus: QuickStripe™ Adenovirus; Savyon Diagnostics; 3 Habosem, St Ashdod, 77610, Israel.
- Influenza A y B: Now Combo Flu A & Flu B; Laboratorios Leti; Gran Vía de Les Corts Catalanes 184, 08038, Barcelona, España (primer año); Clearview Exact Influenza A & B; Inverness medical: Botànica 146, 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España (2º-3º año).
- VRS: Now Combo RSV; Laboratorios Leti; Gran Vía de Les Corts Catalanes 184, 08038, Barcelona, España; BLK Fastest; BLK (2º3º año).

Todas son técnicas de inmunocromatografía. La detección de Parainfluenza se realizaba mediante shell-vial únicamente.

Los shell vials se realizaron con las líneas celulares A-549 (células de carcinoma de pulmón humano) y MRC-5 (células embrionarias de pulmón humano). Para realizar el shell vial se toma 1 cc de muestra y se deja durante un mínimo de 45 minutos en nevera con 50 µl de anfotericina y medio de cultivo de virus, para decontaminarla. Después se pasan 8 microgotas al shell vial, con MEM 1%, centrifugándose durante 15 minutos a 3500 rpm a 35 °C. Finalmente se recambia el medio y se dejan en estufa a 36 °C, vigilando la aparición de efecto citopático a las 24, 48 y 72 horas. Si éste se observa, la preparación se enfrenta a anticuerpos provenientes de laboratorio Chemicon (Temecula, CA 92590, USA).

Los shell vials se leyeron a las 24 y 48 h con Simulfluor® Respiratory Screening Kit y cuando fueron positivos se estudió el virus presente mediante Simulfluor® FluA/FluB DFA Kit y Simulfluor® Para 1,2,3/Adeno DFA Kit.

- Una vez ingresado el paciente se siguió el procedimiento habitual de estudio de casos con infección respiratoria: cultivo de esputo, hemocultivos, detección en orina de antígeno de Neumococo y Legionella, a discreción del médico encargado del paciente. Cuando se realizó serología de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se tomó una sola muestra. Se consideró como probable la infección por Mycoplasma y Chlamydia con título 1/64, positiva un título mayor o igual de 1/128 para Parainfluenza, mayor o igual 1/256 para Influenza, VRS y Legionella y mayor o igual de 1/16 para fiebre Q.

Estudio estadístico

Se incluyeron 330 pacientes que cumplían los criterios.

Se dividieron en dos grupos, atendiendo a la positividad o negatividad en las técnicas de diagnóstico rápido (grupo 1 positivas y grupo 2 negativas).

Se llevaron a cabo comparaciones de variables epidemiológicas entre los dos grupos. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para comparar las variables cualitativas y la t de student para grupos independientes en las cuantitativas.

Se diseñó un modelo de regresión logística para definir el perfil de la infección viral.

RESULTADOS

Durante los 3 periodos en que se llevó a cabo la recogida de datos, un total de 437 pacientes ingresaron en el Servicio de Medicina Interna a causa de una infección respiratoria de vías bajas. Diez pacientes rechazaron participar en el estudio y 12 fueron trasladados a otros hospitales, por lo que no fueron incluidos. Tres pacientes presentaban cuadros de broncoaspiración y 17 sobrepasaban el tiempo de evolución admitido en el planteamiento del estudio. En 17 pacientes no logró recogerse muestra válida y 48 muestras recogidas, no llegaron a ser procesadas en el laboratorio, por lo que, finalmente, fueron 330 las muestras válidas para el estudio. De ellas, 64 se estudiaron el primer año, 220 el segundo año y 46 el tercer año.



Figura 1. Selección de muestras válidas para el estudio.

1. Positivos para infección viral por técnicas rápidas (Grupo 1)

Resultaron positivas 38 muestras (11'5%). Seis de estos pacientes (15'8%) fueron diagnosticados de neumonía segmentaria, tres (7'9%) de neumonías lobares, uno de ellos neumonía por neumococo (adquirió la infección por influenza A durante el ingreso). Dos pacientes (5'3%) presentaron

neumonías múltiples y uno (2´6%) neumonía intersticial. Veintitrés (60´5%) eran traqueobronquitis agudas y tres (7´9%) reagudizaciones de EPOC.

En las tablas 2 y 3 se resumen los datos de los pacientes que fueron positivos para infección viral.

Tabla 2 Diagnóstico y características epidemiológicas en las mujeres con técnica rápida positiva para infección viral.

Pcte	EDAD	DIAGNÓSTICO	ADQUISICIÓN	InS	VIRUS
1	96	Traqueobronquitis	En la comunidad	No	VRS
2	95	Neumonía intersticial	En la comunidad	No	Adenovirus
3	93	Neumonía Lobar	Nosocomial	No	VRS
4	93	Neumonía Segmentaria	En Residencia	No	Parainfluenza
5	92	Reagudización EPOC	En la comunidad	No	VRS
6	89	Traqueobronquitis	En la comunidad	No	VRS
7	89	Traqueobronquitis	En la comunidad	No	Influenza B
8	87	Neumonía Segmentaria	En la comunidad	No	Influenza A
9	86	Traqueobronquitis	En la comunidad	Si	Influenza A+B
10	85	Neumonía múltiple	En la comunidad	Si	VRS
11	83	Traqueobronquitis	En la comunidad	Si	VRS
12	83	Traqueobronquitis	En la comunidad	No	Influenza A+B
13	83	Traqueobronquitis	En la comunidad	Si	Influenza A+VRS
14	82	Traqueobronquitis	En la comunidad	Si	Influenza A
15	82	Traqueobronquitis	En la comunidad	No	Parainfluenza
16	81	Traqueobronquitis	En la comunidad	Si	VRS
17	80	Traqueobronquitis	En la comunidad	Si	Influenza A
18	78	Traqueobronquitis	En la comunidad	No	Influenza B
19	71	Neumonía Segmentaria	En la comunidad	Si	Influenza A

Pcte: paciente; InS: inmunosupresión.

Tabla 3 Diagnóstico y características epidemiológicas en los varones con técnica rápida positiva para infección viral.

Pcte	EDAD	DIAGNÓSTICO	ADQUISICIÓN	InS	VIRUS
1	97	Traqueobronquitis	Nosocomial	No	Influenza B
2	94	Traqueobronquitis	En la comunidad	No	Influenza B+VRS
3	92	Traqueobronquitis	En la comunidad	No	Influenza A
4	91	Traqueobronquitis	En la comunidad	No	Influenza B
5	90	Traqueobronquitis	En Residencia	No	Influenza A+B
6	85	Reagudización EPOC	En la comunidad	Si	VRS
7	85	Neumonía Segmentaria	En la comunidad	No	Parainfluenza
8	83	Traqueobronquitis	En Residencia	No	Influenza B
9	82	Traqueobronquitis	En la comunidad	Si	Parainfluenza
10	80	Traqueobronquitis	En Residencia	Si	Influenza B
11	80	Neumonía Segmentaria	En la comunidad	Si	Influenza A
12	80	Reagudización EPOC	En la comunidad	No	Parainfluenza
13	77	Neumonía Lobar	En la comunidad	Si	VRS
14	75	Traqueobronquitis	En la comunidad	No	Influenza A
15	65	Neumonía Segmentaria	En la comunidad	Si	Parainfluenza
16	59	Traqueobronquitis	En la comunidad	No	Influenza A
17	51	Neumonía Lobar	Nosocomial	Si	Influenza A
18	38	Neumonía múltiple	En la comunidad	Si	Influenza A
19	31	Traqueobronquitis	En la comunidad	No	Influenza A

Pcte: paciente; InS: inmunosupresión.

En la figura 1 se muestra la cronología de los aislamientos virales por meses y en la figura 2 por años del estudio.

Figura 1 Cronología de los aislamientos virales según el mes a lo largo de todo el periodo de estudio

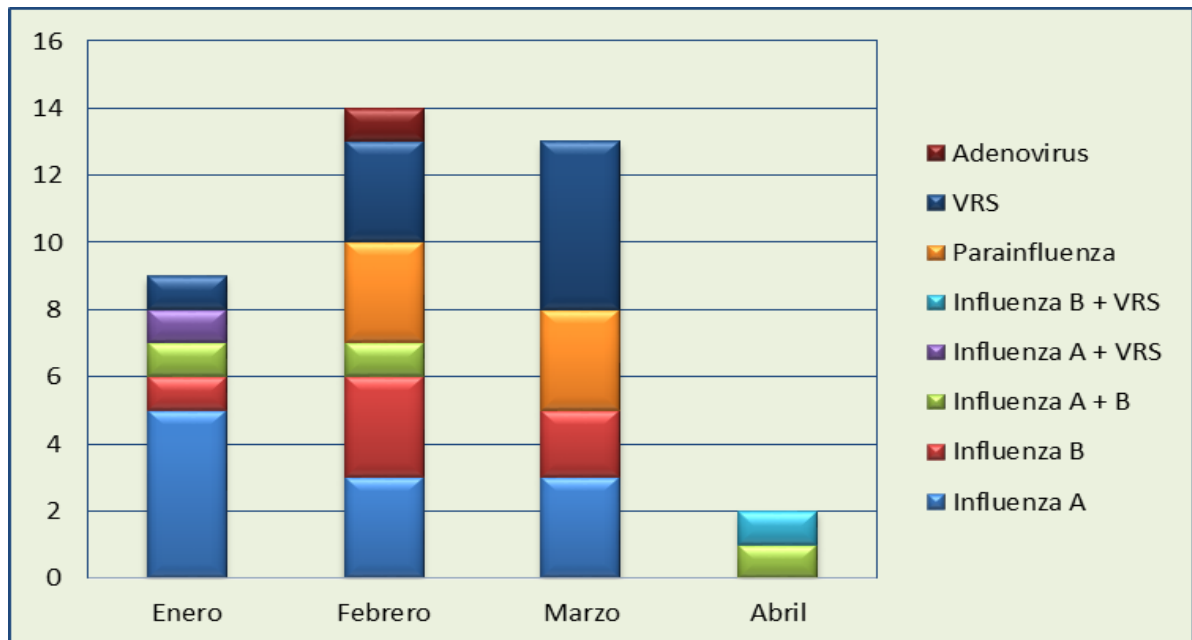
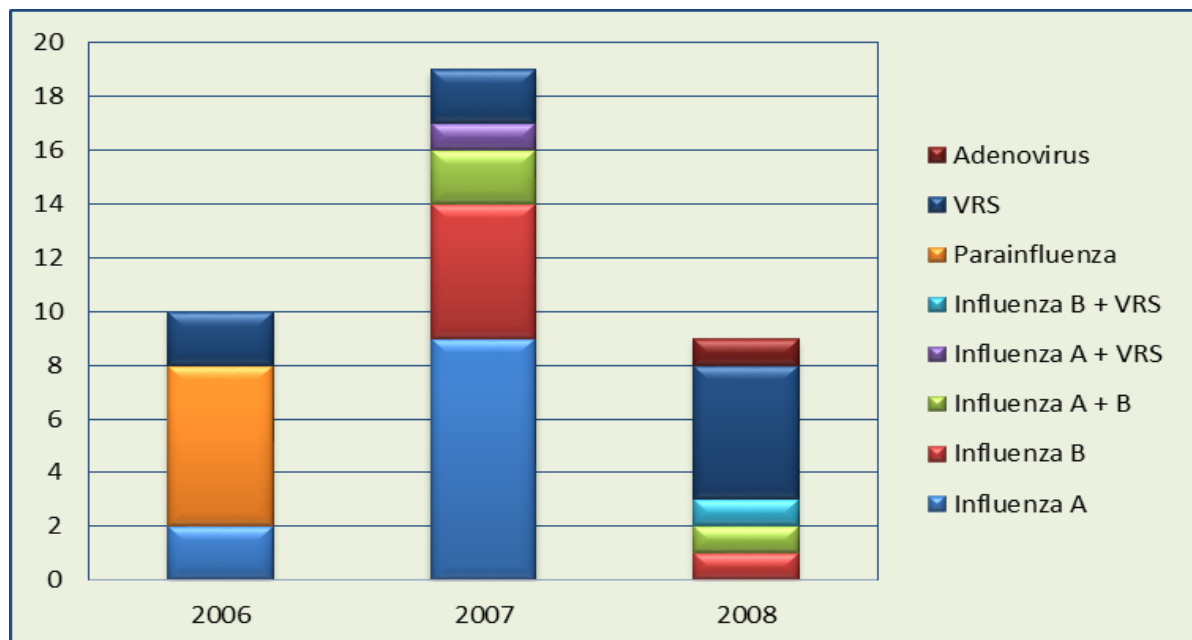


Figura 2 Distribución de los aislamientos virales en cada año del estudio.



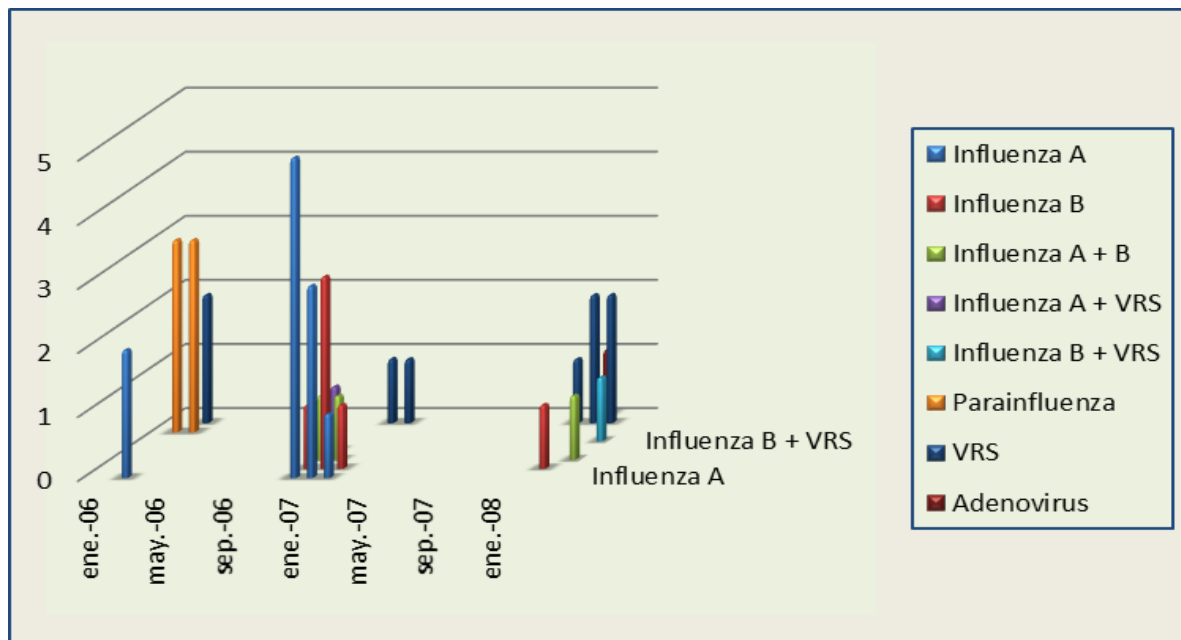
La distribución por tipo de virus es (ver tabla 4): 11 casos de influenza A (2 el primer año del estudio y 9 el segundo). Seis de influenza B (5 el segundo año y 1 el tercero). Nueve infecciones por VRS (2 el primer año, 2 el segundo y 5 el tercero). Seis por parainfluenza (todos ellos el primer año). Uno por adenovirus (el último año). Tres coinfecciones por influenza A+B (2 el segundo año de estudio y 1 el último). Una coinfección por influenza A+VRS el segundo año y una coinfección por influenza B+VRS el último año de estudio.

Tabla 4 Distribución porcentual por tipo de virus.

VIRUS	Porcentaje
Influenza A	28,9%
VRS	23,7%
Parainfluenza	15,8%
Influenza B	15,8%
Coinfecciones por influenza A+B	7,9%
Coinfección por influenza A+VRS	2,6%
Coinfección por influenza B+VRS	2,6%
Adenovirus	2,6%

En la figura 3 se muestra la distribución por tipo de virus, mes y año de estudio.

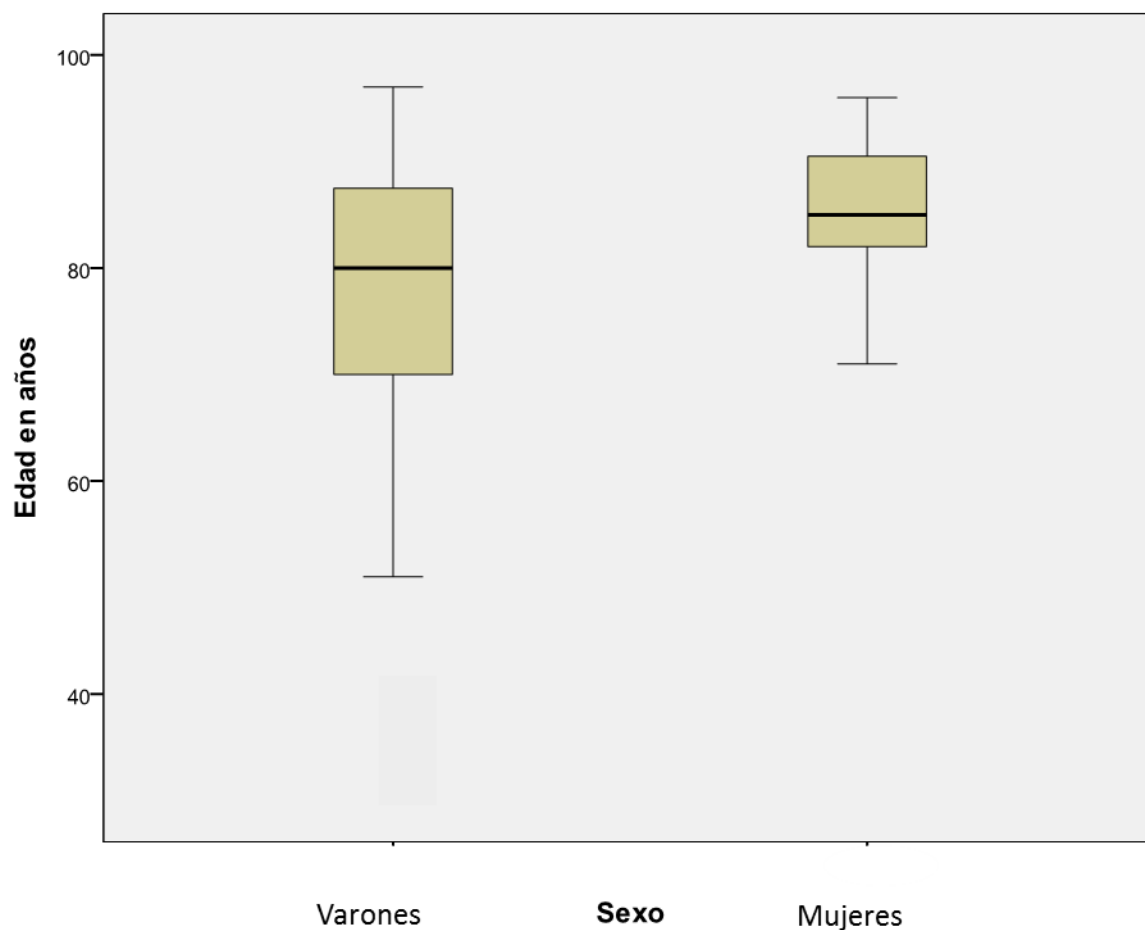
Figura 3 Distribución de los aislamientos virales por mes y año de estudio.



Respecto al porcentaje de aislamiento de cada virus, vemos que el virus más frecuente es influenza A (28´9% del total de positivos, 3´3% del total de casos), seguido por VRS (23´7% y 2.7% respectivamente), influenza B (15´8% y 1´8%) y parainfluenza (15´8% y 1´8%) y la coinfección por influenza A y B (7´9% y 0´9%). Sumando el total de casos debidos a virus influenza (A, B y coinfección A-B) tenemos 52´6% del total de positivos y 6´1% del total de casos.

La distribución de los casos positivos para infección viral, por sexo es de 19 (50%) mujeres y 19 (50%) varones. La mediana de edad de los positivos fue 83 años (rango 31 a 97 años); la media de edad de las mujeres es 85,7 (ESM 1,47), la de los hombres es 75,5 años (ESM 4,2).

Figura 4 Diagrama de cajas para la distribución por edad y sexo



Por lugar de adquisición de la infección: 29 fueron adquiridas en la comunidad, 5 en residencia y 3 enfermaron durante el ingreso hospitalario.

Dieciséis de los pacientes (42´1%) presentaron algún factor condicionante de su estado de inmunosupresión: 1 alcoholismo + cáncer, 1 tratamiento inmunosupresor + diabetes mellitus, 3 diabetes mellitus + cáncer, 1 cáncer, 1 infección por VIH y 9 diabetes mellitus.

El 52'6% de los casos que acudieron al hospital fueron ingresados con una evolución de la clínica menor de 5 días.

Ocho casos presentaron febrícula y 15 fiebre mayor de 38°C, apareciendo tiritona en 11. Veintinueve de ellos refirieron tos y 19 expectoración. Aunque no en todos los pacientes queda reflejada la presencia de otalgia y odinofagia, éstas estuvieron presentes en 3 y 7 respectivamente. Treinta y un pacientes tuvieron disnea y 13 dolor torácico de características pleuríticas.

En la auscultación pulmonar 18 de los pacientes presentaron roncus, 18 sibilancias y 17 estertores. A su llegada al hospital 8 pacientes presentaron tiraje.

A todos los pacientes se les realizó un hemograma, 18 tuvieron leucocitos por debajo de 10000 células/mm³. A 34 de los pacientes se les realizó una gasometría arterial basal, presentando 11 hipoxemia (pO₂ <80 mm Hg) y 22 insuficiencia respiratoria (pO₂ <60 mm Hg). Únicamente 6 pacientes presentaron pCO₂ > 45 mm Hg.

El estado de vacunación frente a la gripe se conoció en 17 del total de pacientes con infección por influenza (22), estando vacunados 11 de ellos; 6 de ellos presentaron infección por Influenza: 3 Influenza B B (2 el segundo año del estudio y 1 el tercero), 1 Influenza A (segundo año), 1 coinfección por Influenza A + B y 1 coinfección por Influenza B + VRS (ambos el tercer año).

En todos los pacientes se realizó al ingreso una Radiografía de tórax (en las primeras 72 horas). Fue normal en 17 y presentó alguna alteración en el resto, encontrándose los patrones radiológicos que se muestran en la tabla 5. Tan solo 2 pacientes (5'3%) presentaron un infiltrado lobar, si bien finalmente 3 pacientes fueron diagnosticados de neumonía lobar, lo que se debe a la evolución radiológica a lo largo del ingreso de uno de ellos, que presentó una neumonía neumocócica, y la infección viral, por Influenza A, la contrajo durante el ingreso a causa de ésta.

Tabla 5 Relación entre la localización de la infección respiratoria y el microorganismo en los pacientes con técnicas rápidas de diagnóstico viral positivas (grupo 1)

TIPO DE INFECCIÓN	NÚMERO	AGENTE CAUSAL (número de casos)
Neumonía segmentaria	6	Influenza A (1) + Neumococo Influenza A (1) + Pseudomonas Influenza A (1) Parainfluenza (3)
Neumonía lobar	3	Influenza A (1) + Neumococo VRS (2)
Neumonía intersticial	1	Adenovirus
Neumonía bilateral	2	Influenza A (1) + Neumococo VRS (1)
Traqueobronquitis	23	Influenza A (6) Influenza B (6) Influenza A + B (3) VRS (4) Influenza A + VRS (1) Influenza B + VRS (1) Parainfluenza (2)
Reagudización EPOC	3	VRS (2) Parainfluenza (1)

La evolución de los pacientes fue satisfactoria en 36 (94´7%) de los 38 pacientes positivos para virus. Únicamente en 1 de estos pacientes se instauró tratamiento antiviral específico, fue la única enferma con infección por adenovirus. Se trataba de una mujer de 96 años si ningún antecedente relevante ni factores de inmunosupresión (salvo la edad) con clínica de infección respiratoria de larga evolución si respuesta a antibioterapia. La Rx de tórax mostraba un infiltrado en el segmento VI del pulmón izquierdo, hipoxia en la gasometría, leucocitos normales sin neutrofilia. Al recibir el resultado del lavado nasofaríngeo se administró inmunoglobulina específica intravenosa durante 5 días y su evolución fue satisfactoria inicialmente. Ante reaparición de febrícula se confirmó aparición de neumonía segmentaria, cubriendo posteriormente con antibioterapia de amplio espectro por neumonía nosocomial. La paciente evolucionó de forma satisfactoria y fue dada de alta. En el caso de las infecciones por virus de la gripe, el periodo de evolución de la enfermedad fue superior a 2 días, por lo que no se inició tratamiento antiviral específico.

Además de las técnicas de diagnóstico rápido, a varios pacientes se les solicitaron otras pruebas microbiológicas. En 9 casos se solicitó serología NAC, resultando positiva 1 de ellas para influenza A, en una paciente en la que la técnica demostró infección por este virus. En 12 pacientes se solicitaron hemocultivos, aislándose en 2 neumococo (uno de ellos tenía un infiltrado lobar

en la radiografía y el otro bilobar, detectando también neumococo en este último tanto en orina como en esputo) y en otro *Estafilococo epidermidis* (1 EPOC reagudizado por infección por VRS). De los 9 cultivos de esputo pedidos en 1 se aisló *Pseudomonas aeruginosa* (1 neumonía segmentaria por influenza A), el ya mencionado neumococo con antigenuria y hemocultivos positivos para este germen, otro muestra una contaminación por *Candida albicans* y el resto son negativos. Se realizaron 8 determinaciones de antígenos en orina, siendo positivas 2 de ellas para neumococo. (Tabla 6).

Tabla 6 Otros microorganismos causales hallados en los pacientes con técnica rápida positiva para infección viral y métodos diagnósticos utilizados.

TIPO DE PRUEBA MICROBIOLÓGICA	NÚMERO	AGENTE CAUSAL (número de casos)
Serología	9	Influenza A (1) Sin otro diagnóstico microbiológico
Hemocultivos	12	Neumococo (2) Influenza A Estafilococo epidermidis (1) VRS Sin otro diagnóstico microbiológico (9)
Cultivo de esputo	9	Pseudomonas aeruginosa (1) <i>Candida albicans</i> (1) Sin otro diagnóstico microbiológico (7)
Antigenuria	8	Neumococo (2) Sin otro diagnóstico microbiológico (6)

2. Negativos para infección viral por técnicas rápidas (Grupo 2)

En los 292 pacientes en los que las técnicas rápidas resultaron negativas, 37 (12´7%) presentaron neumonía segmentaria, 55 (18´8%)

neumonías lobares, 25 (8'6%) neumonía múltiple, 3 (1%) neumonía intersticial, 146 (50%) traqueobronquitis agudas y 26 (8'9%) reagudizaciones de EPOC.

La distribución de los casos negativos para infección viral, por sexo fue de 167 (57%) mujeres y 125 (43%) varones. La mediana de edad fue de 82 años (rango 22 a 100 años).

Por lugar de adquisición de la infección: 216 fueron adquiridas en la comunidad, 41 en residencia y 26 enfermaron durante el ingreso hospitalario.

Existió algún factor condicionante de inmunosupresión en 137 (46'9%) pacientes: 11 alcoholismo, 17 tratamiento inmunosupresor, 30 infección por VIH, 69 diabetes mellitus, 33 cáncer. Veintidós de los pacientes presentaban más de un factor de inmunosupresión.

Ciento noventa y siete (67'5%) de los pacientes que acudieron al hospital fueron ingresados con una evolución de la clínica inferior a 5 días.

Setenta y dos casos presentaron febrícula y 114 fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, 63 tiritona, 237 tos y 195 expectoración. Aunque no en todos los pacientes quedó reflejada la presencia de otalgia y odinofagia, éstas estuvieron presentes en 17 y 43 pacientes respectivamente. Tuvieron disnea 228 pacientes y dolor torácico de características pleuríticas 86.

En la auscultación pulmonar 125 presentaron roncus, 87 sibilancias y 155 estertores. A su llegada al hospital 49 pacientes presentaron tiraje.

A todos los pacientes se les realizó un hemograma: 133 (45´5%) tuvieron leucocitos por debajo de 10000 células/mm³. De todos los pacientes a los que se realizó gasometría arterial basal 60 presentaron hipoxemia y 148 insuficiencia respiratoria, 62 pacientes con hipercapnia ($pCO_2 > 45$ mm Hg).

El estado de vacunación frente a la gripe se conoció en 95 de los 292 pacientes, estando vacunados 61 de ellos (20´9% del total).

La Radiografía de tórax fue normal en 114 (39%) y presentó alguna alteración en el resto.

La evolución de los pacientes fue satisfactoria en 260 (89).

En algunos de estos pacientes se realizaron distintos estudios microbiológicos (Tabla 7). Se solicitó serología NAC en 78 (26%), siendo positivas únicamente 12: 2 Influenza y Parainfluenza, 1 Influenza y Chlamydia, 1 Influenza, 1 influenza y VRS, 1 VRS y Legionella, 1 VRS y Parainfluenza, 3 VRS, 1 Legionella y 1 Chlamydia y Mycoplasma. Dos de los pacientes con serología positiva para influenza habían recibido la vacuna. En el resto no se conocía su status vacunal frente a la gripe.

Se extrajeron hemocultivos en 84 y únicamente en 7 casos se aislaron microorganismos: 6 Neumococos y 1 Estafilococo epidermidis.

Se consiguió muestra de esputo en 81 pacientes; en 24 de ellos se identificó algún germen: en 13 casos el único agente aislado fue *Candida albicans*, considerado contaminante; en tres casos este microorganismo se aisló junto con otros, que sí se consideraron causantes del cuadro (1 Neumococo, 1 Estafilococo dorado y 1 *Aspergillus fumigatus* más *Pseudomonas aeruginosa*). El resto de aislamientos en esputo fueron: 1 Neumococo, 3 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Aspergillus fumigatus*, 1 *Escherichia coli*, 1 coinfección por *Pseudomonas aeruginosa* y Neumococo y 1 coinfección por Estafilococo dorado, *Haemophilus influenzae* y *Candida parapsilosis*.

Las antigenurias de Neumococo y *Legionella* se determinaron en 76 casos, resultando positivas para el primero de estos gérmenes 18 y ninguna para *Legionella*.

En un paciente con infección por VIH se realizó una fibrobroncoscopia y mediante estudios anatomopatológicos se detectó *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 7 Relación entre la localización de la infección respiratoria y el microorganismo, en los pacientes con técnicas rápidas de diagnóstico viral negativas.

TIPO DE INFECCIÓN	NÚMERO	AGENTE CAUSAL (número de casos)
Neumonía segmentaria	9	Legionella (1) Serología VRS (1) Serología Influenza + PI (1) Serología Sin diagnóstico microbiológico (6)
Neumonía lobar	55	Neumococo (11) Hemocultivo, Esputo, Antigenuria Neumococo Hemocultivo + VRS-PI Serología (1) Influenza Serología + Sarampión (1) P. aeruginosa (2) Esputo C. albicans + P. aeruginosa + C. parapsilosis (1) Esputo Influenza (1) Serología VRS + Legionella (1) Serología Influenza + PI Serología + Aspergillus fumigatus Esputo (1) C. albicans + Estafilococo Dorado (1) Esputo Sin diagnóstico microbiológico (35)
Neumonía intersticial	3	Pneumocistis jiroveci (1) Sin diagnóstico microbiológico (2)
Neumonía bilateral	25	Neumococo (5) Hemocultivo, Esputo, Antigenuria P. aeruginosa (1) Esputo Sin diagnóstico microbiológico (19)
Traqueobronquitis	146	Neumococo + P. aeruginosa (1) Esputo E. coli (1) Esputo Neumococo (1) Antigenuria Estafilococo epidermidis (1) Hemocultivo VRS (3) Serología Legionella (1) Serología Chlamydia - Mycoplasma (1) Serología Influenza - Chlamydia (1) Serología C. albicans - Aspergillus fumigatus - P. aeruginosa (1) Esputo Sin diagnóstico microbiológico (135)
Reagudización EPOC	26	Sin diagnóstico microbiológico (26)

PI: parainfluenza; C: Candida; P: Pseudomonas

En total se encontró agente causal en 42 casos (10´4 %).

3. Comparación de las características entre el grupo 1 y grupo 2

Comparando las características de los pacientes de ambos grupos únicamente dos de ellas presentan significación estadística: la presencia de expectoración ($p = 0,028$), que predomina en los pacientes del grupo 2, y el hallazgo en la exploración física de sibilancias ($p = 0,029$), que aparece más frecuentemente en los pacientes del grupo 1.

Todas las características de ambos grupos se comparan en las tablas 8, 9 y 10.

Tabla 8 Factores de inmunosupresión en pacientes con técnicas de diagnóstico rápido virológico positivas (grupo 1) y negativas (grupo 2).

VARIABLE	GRUPO 1 (%)	GRUPO 2(%)	P
	Técnicas positivas	Técnicas negativas	
Etilismo	2'6	3'8	$p > 0,05$
Tratamiento Inmunosupresor	2'6	5'8	$p > 0,05$
VIH	2'6	10'3	$p > 0,05$
Diabetes mellitus	34'2	23'6	$p > 0,05$
Etilismo	13'2	11'3	$p > 0,05$
Tratamiento Inmunosupresor	2'6	3'8	$p > 0,05$

Tabla 9 Síntomas, signos y pruebas complementarias en pacientes con técnicas de diagnóstico rápido virológico positivas (grupo 1) y negativas (grupo 2).

VARIABLE	GRUPO 1 (%)	GRUPO 2 (%)	P
Febrícula	21´1	24´7	p>0,05
Fiebre	39´5	39	p>0,05
Tiritona	28´9	21´6	p>0,05
Tos	76´3	81´2	p>0,05
Expectoración	50	66´8	0´028
Otalgia	7´9	5´8	p>0,05
Odinofagia	18´4	14´7	p>0,05
Disnea	81´6	78´1	p>0,05
Dolor torácico	34´2	29´5	p>0,05
Roncus	47´4	42´8	p>0,05
Sibilancias	47´4	29´8	0´029
Estertores	44´7	53´1	p>0,05
Tiraje	21´1	16´8	p>0,05
Leucocitos <10000	47´4	45´5	p>0,05
Hipoxemia	28´9	20´5	p>0,05
Insuficiencia Respiratoria	57´9	50´7	p>0,05
Hipercapnia	15´8	21´2	p>0,05

Tabla 10 Hallazgos radiológicos en los pacientes con técnicas de diagnóstico rápido virológico positivas (grupo 1) y negativas (grupo 2).

PATRÓN RADIOLÓGICO	GRUPO 1 (%) Técnicas positivas	GRUPO 2(%) Técnicas negativas	P
Sin Alteraciones	44'7	39	p> 0,05
Neumonía segmentaria	15'8	17'8	p> 0,05
Neumonía lobar	5'3	15'8	p> 0,05
Neumonía múltiple	2'7	6'2	p> 0,05
Patrón intersticial	13'2	11'6	p> 0,05
Derrame pleural	23'7	19'9	p> 0,05

DISCUSIÓN

Los estudios sobre la etiología viral de las infecciones respiratorias de vías bajas no son homogéneos ni en la población incluida en los mismos (diferentes rangos de edad, pacientes ambulantes, ingresados o de ambos tipos, inmunocompetentes y/o inmunocomprometidos), ni en las técnicas de diagnóstico rápido utilizadas, ni en las muestras sobre las que éstas se han aplicado (lavados nasofaríngeos, aspirados nasofaríngeos, exudados nasales (5,16,34,80,111,126).

Los porcentajes de aislamiento obtenidos en la literatura difieren en cierta manera de los nuestros, encontrando muchos de estos trabajos porcentajes de aislamiento viral mayores (7,23,30–33,37,58,74,77,83,84,98,100–102,116,117,128,140–142). Este hecho podría explicarse, en parte, porque no se aplicaron técnicas de detección de otros virus respiratorios como metapneumovirus humano, coronavirus... que están implicados en infecciones respiratorias de vías bajas(3,16,24–29,32,33,38,80,123,128,143). Por otro lado, la cantidad de virus presentes en las secreciones respiratorias de los pacientes mayores es mucho menor que en niños (58,80,112,144,145), por ello posiblemente la sensibilidad de las técnicas utilizadas en nuestros pacientes fue menor que la que presentan éstas en otras poblaciones. También influye el hecho de que otros trabajos se han realizado utilizando PCR y/o cultivos (23,30–33,37,58,116,117,128,134) que son más sensibles que las técnicas empleadas en este estudio. Ruuskanen, en su revisión sobre neumonías virales habla de etiología viral en 15-56% de los casos al utilizar PCR⁽⁸⁰⁾. Falsey ⁽⁵⁾, en una revisión de la NAC viral, refiere porcentajes que varían entre el 0,3 y el 30% utilizando cultivo

y serología como técnicas diagnósticas (aún mayores si se usa PCR) según el tipo de técnica utilizada, población estudiada y época del año incluida ⁽⁵⁾. En otro trabajo, la misma autora habla de neumonías, con un porcentaje del 23% de etiología viral ⁽²⁷⁾. File, en su revisión de NAC habla de etiología viral variable entre un 1 y un 23% de los casos ⁽⁷⁹⁾. Estudios de infecciones de vías bajas, no solo neumonías, encuentran porcentajes incluso mayores, desde el 20% hasta el 54,7% ^(28,34,116,141).

Nuestros datos muestran que un porcentaje del 11,5% de los pacientes ingresados a consecuencia de una infección respiratoria de vías bajas presentan una etiología viral al aplicar técnicas de diagnóstico rápido. Si se incluyen los pacientes con serología positiva y técnica rápida negativa, este porcentaje asciende a 14,8%. El cuadro clínico más común en los pacientes con técnica rápida positiva viral fue la traqueobronquitis (6,6% del total de pacientes del estudio), seguido de neumonía segmentaria (1,8%), lobar (en 2 de ellas se detectaba simultáneamente neumococo en hemocultivos, por lo que éste microorganismo sería el causal, quedando así un porcentaje menor de neumonías lobares virales, EPOC agudizado (0,9%), neumonía bilateral (0,6%) y neumonía intersticial (0,3%). Así, el total de neumonías de etiología viral encontradas mediante técnicas de diagnóstico rápido en el estudio fue 3,6%. Estos datos difieren de los encontrados por otros trabajos españoles, que encuentran porcentajes que varían entre un 4% y 18,3% ^(74,77,84,98,100,102). Algunos de estos estudios se realizaron exclusivamente en neumonías virales ⁽⁷⁷⁾, y todos utilizaron otras técnicas diagnósticas (serología, inmunofluorescencia directa, PCR). Además, se llevaron a cabo en años distintos a este trabajo, y/o en épocas del año diferentes, lo que supone

dificultad para comparar los resultados al presentar la mayoría de los virus patrón estacional. Si intentamos comparar con los datos encontrados por trabajos fuera de España, en general, los resultados son también variables, aunque la mayoría de ellos encuentran porcentajes de neumonías virales mayores que los nuestros: desde 10,9% mediante técnicas de IFD ⁽⁸³⁾ hasta 39% con PCR ⁽²³⁾.

Por otro lado, la presentación clínica de los cuadros en pacientes ancianos es más larvada y puede que no aparezcan síntomas específicos, por lo que en este estudio estaría infravalorado el número de ingresos debido a infecciones virales, al no tener en cuenta como motivos de ingreso la presencia de postración, alteración del nivel de conciencia...más típicos de ancianos ^(5,41,103,112), así como la descompensación de patologías previas ^(6,63,96,99,112,146).

La distribución de los aislamientos virales fue variable a lo largo de los 3 años del estudio.

Durante el primer año de estudio se aislaron únicamente 2 influenza A (en la semana 13 del año), pocos en relación al total de aislamientos positivos, y ningún influenza B. Durante esa temporada los virus que circularon predominantemente en España, fueron B (60%). Fue una temporada de moderada actividad gripal, de inicio tardío de la epidemia (semana 9/2006), con pico máximo en la semana 11 y finalización en la semana 14, con declaraciones esporádicas hasta la semana 19 (mitad de mayo) Desglosando por comunidades autónomas, en Madrid, los aislamientos se realizaron de manera predominante en el grupo de 0 a 14 años, con nivel de intensidad de la

epidemia medio, lo que podría haber influenciado el bajo número de aislamientos ⁽¹⁰⁴⁾.

En la temporada gripal 2006-2007, segundo año del estudio, el comienzo de la epidemia de gripe fue más temprano, con pico máximo de actividad los primeros días de febrero. Fue una temporada de mayor intensidad de actividad gripal, asociado, durante la onda epidémica, a un predominio casi absoluto de virus de la gripe A. La incidencia de la enfermedad fue mayor en niños menores de 15 años y menor en los mayores de 65 años. El inicio de la epidemia se produjo en la semana 2/2007, con pico máximo en la semana 6 y finalización de la misma en la semana 10, con declaraciones esporádicas posteriores. Desglosando por comunidades autónomas, en Madrid, los aislamientos se realizaron de manera predominante en el grupo de 0 a 14 años, en las semanas 3 a 8, con nivel de intensidad de la epidemia medio. La distribución de virus influenza fue 91% de cepas A, y el resto B, éstas en circulación más tardía. En nuestro trabajo, hubo mayor número de aislamientos de virus influenza que el año previo (9 influenza A y 5 influenza B), lo que concuerda con estos datos. Del mismo modo, los casos de influenza A se distribuyeron mayoritariamente en enero y febrero (5 y 3 respectivamente) y los de influenza B en febrero (los 3) ⁽¹⁰⁵⁾.

Durante el último año del trabajo, temporada gripal 2007-2008, la actividad viral fue moderada, mixta de cepas A y B. El inicio de la onda epidémica se produjo entre las semanas 50-52/2007 (según la comunidad autónoma), con una incidencia máxima a principios de enero (en Madrid en las semanas 1/2008 y 3/2008) y circulación mixta de cepas A (mayoritarias al principio) y B (más frecuentes al final), lo que se pone en relación con la mayor

duración de la onda epidémica que en temporadas previas. El grupo de edad más afectado en Madrid fueron los menores de 15 años. En nuestro trabajo encontramos un único caso de influenza tipo B en infección monomicrobiana, a mitad de marzo, cuando la epidemia ya había finalizado, aunque persistía circulación de virus, mayoritariamente tipo B. Se realizaron otros dos aislamientos, en co-infección con virus influenza A y con VRS, ya en el mes de abril. Estos datos pueden co-relacionarse con los aislamientos representados en la gráfica mostrada en el apartado de epidemiología, con algún aislamiento de cepas A y B en las últimas semanas de abril de 2017⁽¹⁰⁶⁾.

No podemos descartar que el método de diagnóstico rápido tuviera una menor sensibilidad para las cepas circulantes en la primera y tercera temporadas del estudio.

El VRS es un virus muy frecuente, tanto como el de la gripe o incluso más según algunos trabajos ^(15,28,32,34,35,38,54,63,74,96,100,116,142), aunque en otros predomina de forma marcada el virus influenza ^(35,38,55,77,83,100,101,116,141,142). Supone, por lo tanto, un desafío igual o mayor que el virus influenza, puesto que no existe en este momento ninguna vacuna que prevenga la infección por VRS. Presenta buena respuesta al tratamiento. Aunque éste se realiza generalmente en forma inhalada, algunos trabajos muestran una eficacia similar al administrarlo por vía oral. La mayoría de trabajos se han realizado con pacientes trasplantados de pulmón ⁽¹⁴⁷⁾ o con enfermedades hematológicas ⁽¹⁴⁸⁾ aunque se va utilizando también en pacientes inmunocompetentes. El VRS es un patógeno que comparte con el virus de la gripe estacionalidad (en los países de clima templado circula en invierno) y presentación clínica ⁽¹⁰⁵⁾. En

ocasiones se ha observado que la epidemia de VRS desaparece al aparecer la epidemia de gripe de modo que podría servir como indicador del inicio de la epidemia gripal ⁽¹⁰⁵⁾. Así, los aislamientos en nuestro trabajo son más escasos que los de gripe, por las fechas en que se realizó la toma de muestras cada año. En 2006 la epidemia por VRS empezó a declinar en la semana 3 y nosotros aislamos únicamente 2 casos, cuando ya había empezado el declive en la epidemia, aunque no había llegado a sus niveles más bajos (datos no mostrados).

El grupo de vigilancia de la gripe en España, a partir de la temporada 2006-2007, incluyó la vigilancia (no centinela) del VRS. En ésta, la epidemia de VRS fue anterior a la de gripe, alcanzando el máximo de actividad 11 semanas antes, entre noviembre y diciembre de 2006 ⁽¹⁰⁵⁾. Sin embargo, los datos del presente trabajo difirieron, encontrándose los aislamientos cuando se iniciaba el descenso de la temporada epidémica, si bien aún había notificación de casos. Durante la tercera temporada de estudio la epidemia de VRS comenzó a finales de octubre, con una tasa máxima de incidencia en diciembre (semanas 49-52/2007), 3 semanas antes del pico gripal ⁽¹⁰⁶⁾. Este fue el año que más aislamientos de VRS se realizaron, un total de 5 todos a partir de la semana 5/2008 cuando el pico máximo de la epidemia ya había finalizado. El último caso se aisló en abril, en co-infección con influenza B.

Únicamente se aíslan virus parainfluenza el primer año: 1 caso en la semana 6, 4 en la semana 8 y 1 en la semana 11. Este año fue en el que más casos se notificaron (de todo el territorio nacional) al Carlos III de las 3 temporadas. De todos modos, resulta llamativo que se aislaran esos 6 casos,

puesto que este virus es más característico de la edad pediátrica y los picos de epidemias que causa se producen en primavera (tipo 3) u otoño (tipos 1 y 2), si bien pueden aparecer casos a lo largo de todo el año (44,46,48,50).

También que se encuentra un caso de infección por adenovirus, más característico de pacientes jóvenes (la paciente tiene 95 años) (66). Se aisló el último año del trabajo, que fue en el que menor número de notificaciones se produjeron a nivel nacional.

La tabla 4 nos mostraba los aislamientos virales de este trabajo. Hohenthal obtuvo datos similares, con 11% de aislamiento de virus en pacientes ingresados en los que se detectaron en muestras nasofaríngeas por varias técnicas (IFD, PCR. Estos porcentajes son menores que los hallados en otros estudios, tanto españoles como de otros países (23,28,31–34,38,43,55,58,76,84,98,116,135,140,141,149). La mayoría de estos trabajos se realizaron con serología (43,58,76,84,98,141) o técnicas moleculares (PCR principalmente) (23,28,31–34,38,55,116) de mayor sensibilidad que las utilizadas en este trabajo. En los trabajos realizados con técnicas rápidas (135,140,149) el motivo de estas diferencias puede deberse al tiempo de evolución de la clínica antes de la toma de la muestra (24 horas (149)). Sin embargo, en el trabajo de Díaz y colaboradores (140), con una media de duración de los síntomas de más de 7 días o en el otro estudio de Rabagliati (135), hay que buscar otra explicación. Al tratarse de estudios realizados en temporadas gripales diferentes y en el hemisferio sur, es probable que las diferencias puedan explicarse por este motivo,

En algunos estudios, que también detectan metapneumovirus, rinovirus, coronavirus y otros patógenos virales, los porcentajes de aislamiento de cada virus puede resultar diferente (3,16,32,34,38,80,123,143). El estudio de De Roux (77) muestra aislamientos virales en 18% de los casos, 9% en infección mixta y 9% como único agente. De estos últimos, la distribución de los 31 virus fue 51,6% influenza A, 22,6% influenza B, 6,45% parainfluenza, 12,9% VRS y 6,45% adenovirus. Los diferentes porcentajes podrían explicarse por mostrar datos de diferentes años, con lo que las epidemias pueden ser diferentes. En muchos de los estudios los virus influenza predominan claramente frente al resto (5,23,24,27,33,54,55,58,76,77,83,84,98,100,102,116,135,141), también en los realizados en pacientes inmunosuprimidos (considerando solo los virus respiratorios) (2-4) e ingresados en residencias (134). Díaz y colaboradores, en población chilena, encontraron predominio de los virus parainfluenza, lo que podría deberse a que la recogida de muestras se realizó a lo largo de todo el año, no sólo en meses de epidemia gripal (140). El trabajo de Feng (28) obtuvo mayor número de aislamientos de VRS, durante 4 años consecutivos, a lo largo de todo el año, con menor porcentaje de parainfluenza que Díaz y nosotros, si bien incluía niños, lo que podría explicarlo. Por otro lado, en pacientes ancianos y muy ancianos, Fernández-Sabé (74) muestra predominio de VRS frente a influenza, con diferencias en los aislamientos de parainfluenza según cuál de estos grupos miremos. Lo explican por el elevado número de pacientes vacunados y se plantean si VRS fuera facilitador para sobreinfecciones posteriores. Galván, en su revisión sobre neumonías virales, nos muestra los virus predominantes en las neumonías, así como la variabilidad de sus porcentajes según la edad de los pacientes incluidos en los estudios.

La cronología mensual de los aislamientos por VRS e influenza fue más acorde con los patrones de epidemias característicos de estos virus, en los meses de invierno.

El inicio de la epidemia estacional de gripe fue tardío el primer año del estudio, alcanzando el pico de máxima actividad en la semana 11, encontrándose los casos de nuestro trabajo en la semana 13 ⁽¹⁰⁴⁾.

Acorde con las características de la epidemia en el segundo año del estudio ⁽¹⁰⁵⁾, los casos de influenza A se distribuyeron mayoritariamente en enero y febrero (5 y 3 respectivamente) y los de influenza B en febrero (los 3).

Durante el último año del trabajo, hubo una mayor duración de la onda epidémica ⁽¹⁰⁶⁾, encontrando en nuestro trabajo un único caso de influenza, tipo B, a mitad de marzo.

Los aislamientos de VRS el primer año del estudio se realizaron en marzo.

Durante el segundo año del estudio se encontró en enero una coinfección de VRS con influenza A, cuando iniciaba su descenso la temporada epidémica de VRS. Se aislaron 2 VRS en febrero y marzo, cuando ya no había epidemia, si bien aún había notificaciones de casos.

El tercer año del estudio todos los aislamientos de VRS se realizaron a partir de la quinta semana: 2 en febrero, 2 en marzo y una coinfección con influenza B, que se produjo ya en abril.

Así, basándose en la estacionalidad de los virus no es posible diagnosticar un virus concreto en paciente concreto, pues las epidemias aparecen cada año en una época más o menos fija, aunque a veces puede

variar de mes o incluso de estación. Además, las epidemias de diferentes virus se pueden superponer (16,27,146,150). De este modo, el uso de técnicas de diagnóstico microbiológico para la detección de virus está justificada.

No encontramos diferencias respecto a la distribución entre sexos, como se observa en otros estudios (30,31,43,119,141). Otros autores, por el contrario, sí han encontrado diferencias en la distribución de sexos, predominando las infecciones virales de vías bajas en mujeres (7,21,24,35,38,55,74,100,132,149,151,152) o varones (3,23,28,58,77,84,85,98,101,102,142).

Dieciséis de los pacientes (42´1%) con técnica rápida positiva presentaron algún factor condicionante de su estado de inmunosupresión, lo que representa un porcentaje mayor que los encontrados en otros trabajos (27,135) siendo estudios no basados en población inmunosuprimida. Quizás por edad más elevada en nuestro grupo de pacientes o porque nuestra muestra corresponde a pacientes que necesitan ingreso en el hospital, lo que es concordante con que los pacientes con más comorbilidades tienen complicaciones por la gripe u otros virus respiratorios, como sucede con nuestros pacientes.

La evolución del cuadro fue aguda en más de la mitad de los pacientes, al necesitar atención especializada con una clínica menor de 5 días. Este hecho corrobora lo hallado por Chan y colegas (153), que encontraron que los ancianos demandan atención sanitaria precozmente. Aunque casi la mitad de los pacientes presentaron fiebre elevada, los síntomas más comunes fueron la

presencia de disnea, tos y expectoración, así como la presencia de broncoespasmo en la exploración.

La leucocitosis estuvo presente en aproximadamente la mitad de los pacientes.

La hipoxemia afectó a la mayoría de los pacientes, con un porcentaje elevado de insuficiencia respiratoria.

Algunos pacientes presentaron infección por virus influenza a pesar de la vacunación previa, lo que pone de manifiesto algo ya descrito, que la vacuna no produce suficiente inmunidad en un pequeño porcentaje de los pacientes (9). Igualmente, esta falta de eficacia, en otros casos se debe a la falta de correlación entre las cepas seleccionadas para la realización de la vacuna, y las cepas circulantes el año siguiente. La vacuna antigripal de la temporada 2005-2006 para el Hemisferio Norte contuvo los antígenos: A/New Caledonia/20/99/H1N1-like virus, A /California/7/2004/H3N2-like virus y B/Shanghai/361/2002-like virus (104). Durante esa temporada los virus que circularon predominantemente en Europa fueron B y el 90% de los aislamientos que se caracterizaron genética y/o antigénicamente correspondían a la cepa B/Malaysia/2506/2004, no incluida en la vacuna.

La vacuna antigripal de la temporada 2006-2007 para el Hemisferio Norte contuvo los antígenos: A/New Caledonia/20/99/H1N1-like virus, A/Wisconsin/67/2005/H3N2-like virus y B/Malaysia/2506/2004b-like virus. Durante esa temporada los virus que circularon predominantemente en Europa fueron A (98%), siendo un 95% de los subtipados virus A(H3) (44% A(H3N2)) (105).

La vacuna antigripal de la temporada 2007-2008 para el Hemisferio Norte contuvo los antígenos: A/Solomon Islands/3/2006/H1N1-like virus, A/Wisconsin/67/2005/H3N2-like virus o A/Hiroshima/52/2005-like virus y B/Malaysia/2506/2004-like virus ⁽¹⁰⁶⁾. Un 33% de los aislamientos fueron virus A no subtipados, un 30% AH1, un 1% fueron AH3 y un 36% fueron B. Los virus AH1 caracterizados ofrecieron una buena concordancia con la cepa incluida en la vacuna Sin embargo, se observaron algunas cepas AH1N1 que diferían antigénicamente de la cepa vacunal. La mayoría de los virus de la **gripe B** detectados este invierno en Europa pertenecían a un linaje diferente a la cepa incluida. Este hecho puede explicar que los 3 pacientes con técnica rápida positiva para gripe hubieran recibido la vacuna antigripal y desarrollaran la infección.

Aunque los virus presentan ciertas características que permiten diferenciar unos de otros (por su estacionalidad, por ocasionar ciertos cuadros clínicos de manera preferente cada uno) y se pueden diferenciar teóricamente de cuadros bacterianos, lo cierto es que el cuadro clínico exclusivamente no siempre permite asegurar un diagnóstico etiológico. En este sentido, diferentes estudios arrojan distintos resultados, mostrando algunos que cierta presentación clínica (uno o más signos o síntomas aislados o en conjunto) dentro, en ocasiones, de un contexto epidemiológico concreto, permiten asumir un diagnóstico etiológico ante un paciente concreto ^(7,22,31,33,58,62,63,77,126). En cambio, otros trabajos no logran encontrar ningún dato o conjunto de datos que den esa misma respuesta ante la pregunta ¿qué microorganismo está causando este cuadro clínico? ^(20,21,23,27,43,100,116,142,143).

Aunque el tamaño muestral de los casos positivos no permite hacer una comparación las características demográficas, clínicas y radiológicas de la infección producida por cada tipo de virus, otros estudios ⁽¹²⁷⁾, concluyen que no es posible, solo por la clínica, diferenciarlos. De este modo, el uso de las técnicas de diagnóstico rápido vira permitirían distinguir cada agente causal y administrar, en caso de existir, el tratamiento específico.

La neumonía lobar solo estuvo presente en pacientes con co-infección bacteriana y en dos casos de infección por VRS. Algunos autores han señalado que con el VRS es más frecuente la neumonía lobar ^(54,132), y otros no encuentran diferencias ⁽¹¹⁶⁾. Hay estudios similares en gripe ⁽¹⁵²⁾ en estudio a 4 años no encuentran infiltrados en las gripes

El pronóstico fue bueno, ya que la mayoría de los pacientes evolucionaron favorablemente sin tratamiento antiviral. No obstante, no sabemos si la hospitalización se hubiera acortado en caso de haberse iniciado tratamiento antiviral. La evolución de los pacientes es satisfactoria en 94´7% de los pacientes positivos para virus. Esta tasa de mortalidad es mayor que en algún estudio (1´4% ⁽⁸⁴⁾) aunque menor que en otros ⁽⁵¹⁾ que alcanzan el 6,8%. La mortalidad asociada a las infecciones virales podría estar, en estos trabajos, infravalorada, ya que se recoge únicamente la asociada a las infecciones, no las complicaciones cardiopulmonares que pueden desarrollarse secundariamente a éstas.

El número de diagnósticos microbiológicos es escaso en ambos grupos, pues otros trabajos encuentran hasta entre el 40 y el 67,5% (30,31,37,81,85,98,100,102,141). Carratalá et al encuentran del 67'5% y 56'1% según el lugar de adquisición de la neumonía (pacientes institucionalizados o que viven en la comunidad) (81). Aunque estos estudios tan solo incluyen neumonías y no otras infecciones de vías bajas, donde habitualmente no se emplean técnicas invasivas para el diagnóstico.

El cuadro clínico más común en los pacientes con técnica rápida negativa fue la traqueobronquitis (50% de estos) seguido de neumonía lobar (18,8%), segmentaria (12,7%), EPOC agudizado (8,9%), neumonía múltiple (8'6%) y neumonía intersticial (1%).

Las infecciones respiratorias de vías bajas no virales que precisaron ingreso, fueron más frecuentes en mujeres y mayoritariamente se adquirieron en la comunidad. En más de la mitad, había algún factor condicionante de inmunosupresión. La presencia de tos, disnea y expectoración, fueron los datos clínicos más frecuentemente observados, apareciendo en hasta un 67% de los casos durante menos de 5 días. Hasta en 45,5% de los casos, el recuento de leucocitos fue menor de 10.000 células por mm³.

El neumococo constituye el germen más frecuentemente aislado en los pacientes con técnica viral negativa, aunque el porcentaje fue muy bajo en comparación con las series publicadas, esencialmente de neumonía (30,33,83), aunque algunos autores encuentran porcentajes similares (37,54,142). Los virus suponen en general el segundo agente causal de las infecciones de vías bajas los virus. En total, se determinó agente causal de la infección en 49 casos

(16,8%) del total. Al tratarse de un estudio llevado a cabo sin interferir en la rutina habitual de trabajo del servicio de Medicina Interna, el número de pruebas microbiológicas realizadas a los pacientes fue aquel que determinó su médico responsable, orientado según su criterio. Este hecho hace que se llegue a un diagnóstico etiológico en muy pocos casos, por rentabilizar la realización de las pruebas, como indican las guías clínicas (73,107,108). Los estudios han llegado a alcanzar un diagnóstico microbiológico hasta en más del 50% de los casos (23,30,31,37,98,100,102,141,151).

La evolución fue satisfactoria en 89,6%. Hay estudios con mortalidad superior como 13% (58).

Al igual que en el grupo 1, la traqueobronquitis fue la infección más frecuente. Clínicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mayor frecuencia de expectoración en el grupo 2 y de sibilancias en el grupo 1, lo que es más compatible con la existencia de infección viral en este grupo y bacteriana en el otro. No obstante, en el grupo 2, en el porcentaje en el que se realizó serología (26%) hasta en 11% hubo evidencia de infección viral reciente, por lo que no se puede descartar que una proporción de los pacientes del grupo 2 ingresaran como consecuencia de una infección viral.

En ambos grupos se detectaron infecciones mixtas, bien por 2 virus, virus + bacterias, 2 bacterias y bacteria y hongo. Un grupo de Barcelona (85) realizó un estudio en el que encontraron un 13% de neumonías mixtas, siendo

lo más frecuente la asociación de 2 bacterias. Si la asociación era de una bacteria y un virus la combinación más frecuente fue neumococo e influenza A. Este hecho ya ha sido descrito en la literatura y parece que es porque influenza facilita la acción del neumococo sobre el epitelio respiratorio, ya dañado por el virus (154–156). Cada vez más trabajos resaltan la importancia de estas infecciones duales o mixtas en la etiología de las infecciones respiratorias de vías bajas, principalmente en las neumonías, con porcentajes variables según las series entre el 4 y el 39% de los casos (28,37,83,85–87,102,143,151).

La realización de este estudio supuso la puesta en marcha, el invierno de 2008, del protocolo de aislamiento por gotitas en el hospital, lo que permitió estar más preparados para la pandemia de gripe que tuvo lugar el año siguiente.

La determinación de virus respiratorios en muestras respiratorias de pacientes con infección de vías bajas que precisan hospitalización sería útil para: 1) evitar la diseminación nosocomial de estas infecciones virales; 2) tratar el virus causante de la infección. Aunque en nuestro estudio solo tratamos a una paciente con una infección por adenovirus que mostraba una evolución desfavorable con el tratamiento sintomático y que se recuperó tras la infusión de gammaglobulina endovenosa. El VRS podría tratarse con ribabvirina en aerosol, lo que podría favorecerla recuperación y la disminución de broncoespasmo en la evolución. También algunas publicaciones muestran que los ancianos con infecciones respiratorias por influenza, si son tratadas, disminuye la frecuencia de aparición de neumonías y otras complicaciones.

Limitaciones del estudio: en nuestro estudio no se estudió exhaustivamente la etiología de las infecciones respiratorias, sino que se siguió la práctica clínica habitual. No podemos por tanto excluir que, aunque el test rápido fuera negativo, los pacientes no estuvieran en la evolución de una infección respiratoria viral. Por tanto, no se pueden emitir comparaciones como si el grupo 2 fueran infecciones respiratorias no virales. La obtención de muestras serológicas pareadas para virus hubiera ayudado a delimitar con más precisión el porcentaje de pacientes que padecían una enfermedad de etiología viral. Tampoco se han realizado determinaciones de otros virus respiratorios como rinovirus, metapneumovirus o bocavirus que son agentes causales de las infecciones respiratorias en este periodo estacional. También es posible que las técnicas de diagnóstico rápido no tengan la misma sensibilidad en todos los periodos epidémicos, al menos para la gripe.

CONCLUSIONES

1.- Los virus respiratorios produjeron infección respiratoria de vías bajas que ocasionó ingreso hospitalario en algunos pacientes, siendo el virus influenza A y el VRS los aislados con más frecuencia.

2.- Los diferentes tipos de virus aislados mostraron una cronología mensual variable y una frecuencia distinta a lo largo de los años del estudio.

3.- La ausencia de expectoración y la presencia de sibilancias hacen más probable que una infección respiratoria sea de origen viral.

4.- La determinación de virus respiratorios está justificada para evitar la diseminación nosocomial de las infecciones virales, especialmente de la gripe, y para tratar con antivirales dirigidos al virus causante de la infección.

BIBLIOGRAFÍA:

1. López-Medrano F, María J. Virus respiratorios : los más frecuentes , los más olvidados. 2016;26(2):67–8.
2. López-Medrano F, Aguado JM, Lizasoain M, Folgueira D, Juan RS, Díaz-Pedroche C, et al. Clinical implications of respiratory virus infections in solid organ transplant recipients: a prospective study. Transplantation. 2007;84(7):851–6.
3. Garbino J, Gerbase MW, Wunderli W, Deffernez C, Thomas Y, Rochat T, et al. Lower respiratory viral illnesses: Improved diagnosis by molecular methods and clinical impact. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(11):1197–203.
4. Garbino J, Gerbase MW, Wunderli W, Kolarova L, Nicod LP, et al. Respiratory Viruses and Severe Lower clinical investigations in critical care Respiratory Viruses and Severe Lower Hospitalized Patients *. 2004;3–5.
5. Falsey AR, Horst van der, Charles M, al. et. Community-acquired viral pneumonia. Clin Geriatr Med. 2007;23(3):535–52.
6. Fleming DM, Elliot AJ. The impact of influenza on the health and health care utilisation of elderly people. Vaccine. 2005;23:S1–9.
7. Riquelme R, Rioseco ML, Agüero Y, Ubilla D, Mechsner P, Inzunza C, et al. Respiratory virus infections in adult patients hospitalized in an internal medicine unit. Rev Med Chil. 2014;142(6):696–701.
8. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: Emerging challenges

- for an ageing population. *Immunology*. 2007;120(4):435–46.
9. Bahadoran A, Lee SH, Wang SM, Manikam R, Rajarajeswaran J, Raju CS, et al. Immune Responses to Influenza Virus and Its Correlation to Age and Inherited Factors. *Front Microbiol*. 2016;7:1–11.
 10. Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J*. 2015;45(3):790–806.
 11. Le Saux S, Weyand CM, Goronzy JJ. Mechanisms of immunosenescence: lessons from models of accelerated immune aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Jan;1247:69-82.
 12. Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Ruth R. Trends Immunol. 2014;30(7):325–33.
 13. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int*. 2009;22(11):1041–50.
 14. Gaunt ER, Harvala H, McIntyre C, Templeton KE, Simmonds P. Disease burden of the most commonly detected respiratory viruses in hospitalized patients calculated using the disability adjusted life year (DALY) model. *J Clin Virol* 2011;52(3):215–21.
 15. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory Syncytial Virus Infections in Previously Healthy Working Adults. *Clin Infect Dis*. 2001;33(6):792–6.
 16. Henrickson KJ. Cost-effective use of rapid diagnostic techniques in the treatment and prevention of viral respiratory infections. *Pediatr Ann* 2005;34(1):24–31.
 17. Infecciosas UDE, Infecciosas UDE. y Microbiología Clínica. 2015;30(Supl 1):33–7.
 18. Pagarolas AA, Suñé TP. Diagnóstico microbiológico de las infecciones

- virales respiratorias en el paciente adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(SUPPL.1):51–6.
19. María Navarro-Marí J, Pérez-Ruiz M. Virus respiratorios: viejos y nuevos virus. Revisión de métodos diagnósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:60–5.
 20. Falsey AR, Baran A, Walsh EE. Should clinical case definitions of influenza in hospitalized older adults include fever? *Influenza Other Respi Viruses*. 2015;9 Suppl 1:23–9.
 21. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med*. 2005 ;352:1735–1749.
 22. Lérica A, Marrón A, Casanova A, Rosón B, Carratalà J, Gudiol F. Infección por virus respiratorio sincitial en adultos ingresados por neumonía adquirida en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 ;177–81.
 23. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: Prevalence, pathogens, and presentation. *Chest*. 2008;134(6):1141–8.
 24. Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, Mark J, Maselli JH, Yagi S, et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. *Clin Infect Dis*. 2005;41(6):822–8.
 25. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: Old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(SUPPL. 4):0–5.

26. Cesario T. Viral pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2012;55(1):107–13.
27. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):518–24.
28. Feng L, Li Z, Zhao S, Nair H, Lai S, Xu W, et al. Viral etiologies of hospitalized acute lower respiratory infection patients in China, 2009–2013. *PLoS One*. 2014;9(6):2009–13.
29. Fleming DM, Zambon M. Update on influenza and other viral pneumonias. *Curr Opin Infect Dis*. 2001;14(2):199–204.
30. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of Community-Acquired Pneumonia: Increased Microbiological Yield with New Diagnostic Methods. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):202–9.
31. Jennings LC, Anderson TP, Beynon K a, Chua a, Laing RTR, Wernon a M, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008;63(1):42–8.
32. Kaye M, Skidmore S, Osman H, Weinbren M, Warren R. Surveillance of respiratory virus infections in adult hospital admissions using rapid methods. *Epidemiol Infect*. 2006;134(4):792–8.
33. Kim JE, Kim UJ, Kim HK, Cho SK, An JH, Kang SJ, et al. Predictors of viral pneumonia in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2014;9(12):1–13.
34. Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y, Keren-Naos A, Shtainberg R, Lieberman D. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138(4):811–6.
35. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower

- respiratory tract illness in the community. *Thorax*. 2001;56(2):109–14.
36. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):716–47.
37. Templeton KE, Scheltinga S a, van den Eeden WCJFM, Graffelman a W, van den Broek PJ, Claas ECJ. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):345–51.
38. Walker E, Ison MG. Respiratory viral infections among hospitalized adults: Experience of a single tertiary healthcare hospital. *Influenza Other Respi Viruses*. 2014;8(3):282–92.
39. Treanor JJ. 167 - Virus de la gripe (incluidas gripes aviar y porcina). Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. p. 2106-31.
40. Baccam P, Beauchemin C, Macken C a, Hayden FG, Perelson AS. Kinetics of influenza A virus infection in humans. *J Virol*. 2006;80(15):7590–9.
41. Bader MS, McKinsey DS. Viral infections in the elderly. *Sendrom*. 2006;18(11):28–34.
42. Díaz A, Zaragoza R, Granada R, Salavert M. Infecciones virales graves en pacientes inmunocompetentes. *Med Intensiva*. 2011;35(3):179–85.
43. Mirete Ferrer JC, Rodero FG, Hernández Aguado I, Mar Masiá Canuto M del, Rodríguez Díaz JC, Royo García G. Neumonía adquirida en la comunidad asociada a infección por el virus de la gripe. *Med Clin (Barc)I*. 2002;118(16):622–6.
44. Ison MG. Virus parainfluenza. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades*

- infecciosas. Principios y práctica. p 2039-44.
45. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1917–28.
 46. Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003.
 47. Marx A, Gary HE, Marston BJ, Erdman DD, Breiman RF, T"r"k TJ, et al. Parainfluenza virus infection among adults hospitalized for lower respiratory tract infection. *Clin Infect Dis*. 1999;29(1):134–40.
 48. Schmidt AC, Schaap-nutt A, Bartlett EJ, Schomacker H, Boonyaratanakornkit J, Karron RA, et al. Progress in the development of human parainfluenza virus vaccines. *Expert Rev Respir Med*. 2012;5(4):515–26.
 49. Zhang L, Bukreyev A, Thompson CI, Watson B, Peeples ME, Collins PL, et al. Infection of Ciliated Cells by Human Parainfluenza Virus Type 3 in an In Vitro Model of Human Airway Epithelium. *Society*. 2005;79(2):1113–24.
 50. Fry AM, Curns AT, Harbour K, Hutwagner L, Holman RC, Anderson LJ. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. *Clin Infect Dis*. 2006;43(8):1016–22.
 51. Van Asten L, Van Den Wijngaard C, Van Pelt W, Van De Kassteele J, Meijer A, Van Der Hoek W, et al. Mortality attributable to 9 common infections: Significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *J Infect Dis*. 2012;206(5):628–39.
 52. Walsh EE, Hall B. Virus respiratorio sincitial. *Mandell, Douglas y Bennett*.

Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 2016. p.2052-64

53. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et.al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588–98.
54. Dowell SF, Anderson LJ, Gary HE, Erdman DD, Plouffe JF. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J Infect Dis.* 1996;174(September 1995):456–62.
55. Falsey AR, McElhaney JE, Beran J, Van Essen GA, Duval X, Esen M, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *J Infect Dis.* 2014;209(12):1873–81.
56. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):371–84.
57. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Drugs Aging.* 2005;22(7):577–87.
58. Flamaing J, Engelmann I, Joosten E, Van Ranst M, Verhaegen J, Peetermans WE. Viral Lower Respiratory Tract Infection in the Elderly: A Prospective In-Hospital Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22(12):720–5.
59. Openshaw PJM, Tregoning JS. Immune Responses and Disease Enhancement during Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(3):541–55.
60. Collins PL, Graham BS. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Virol.* 2008;82(5):2040–55.

61. Walsh EE, Peterson DR, Kalkanoglu AE, Lee FE-H, Falsey AR. Viral shedding and immune responses to respiratory syncytial virus infection in older adults. *J Infect Dis.* 2013;207(9):1424–32.
62. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in elderly persons. *J Infect Dis.* 2004;189(2):233–8.
63. Falsey AR, Cunningham CK, Barker WH, Kouides RW, Yuen JB, Menegus M, et al. Respiratory Syncytial Virus and Influenza A Infections in the Hospitalized Elderly. *J Infect Dis.* 1995;172(2):389–94.
64. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Is Clinical Recognition of Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Elderly and High-Risk Adults Possible? *J Infect Dis.* 2007;195(7):1046–51.
65. De Serres G, Lampron N, La Forge J, Rouleau I, Bourbeau J, Weiss K, et al. Importance of viral and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Clin Virol.* 2009;46(2):129–33.
66. Rhee EG, Barouch DH. c. Adenoviridae 145. 2017;
67. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):441–62.
68. Hakim FA, Tleyjeh IM. Severe adenovirus pneumonia in immunocompetent adults: a case report and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(2):153–8.
69. Kajon AE, Lu X, Erdman DD, Louie J, Schnurr D, George KS, et al. Molecular epidemiology and brief history of emerging adenovirus 14-associated respiratory disease in the United States. *J Infect Dis.* 2010;202(1):93–103.

70. Gray GC, McCarthy T, Lebeck MG, Schnurr DP, Russell KL, Kajon AE, et al. Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, United States 2004-2006. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1120–31.
71. Mizgerd J. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2008;358(7):716–27.
72. Ellison RT. Neumonía aguda. En: Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* p. 853-77.
73. De Miguel J, Alós JI, Álvarez CJ, Gallardo J, Jareño J, Orden B, Rajas O, Cantón R por la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID) y la Sociedad Madrileña de Microbiología Clínica (SMMC). Documento de Consenso: Neumonía adquirida en la comunidad del adulto: diagnóstico, valoración y tratamiento. *Revista de Patología Respiratoria* 2010 Dic; 13 Supl 2: 105-124..
74. Fernández-sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Community-Acquired Pneumonia in Very Elderly Patients Causative Organisms, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(3):159–69.
75. Bartlett JG. Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2011;52(SUPPL. 4).
76. Lim W, Macfarlane J, Boswell T, Harrison T, Rose D, Leinonen M, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56(4):296–301.
77. De Roux A, Marcos MA, Garcia E, Mensa J, Ewig S, Lode H, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults.

- Chest. 2004;125(4):1343–51.
78. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med.* 2002;112 Suppl:4s–12s.
 79. Jr TMF, File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2003;362(9400):1991–2001.
 80. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR, Yuen K, Rello J. Viral pneumonia. *Lancet.* 2011 Apr 9 ;377(9773):1264–75.
 81. Carratala J, Mykietiuk A, Fernandez-Sabe N, Suarez C, Dorca J, Verdaguer R, et al. Health Care–Associated Pneumonia Requiring Hospital Admission. *Arch Intern Med.* 2007;167(13):1393–9.
 82. Goins WP, Talbot HK, Talbot TR. Health Care-Acquired Viral Respiratory Diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2011;25(1):227–44.
 83. Hohenthal U, Vainionpää R, Meurman O, Vahtera A, Katiskalahti T, Nikoskelainen J, et al. Aetiological diagnosis of community acquired pneumonia: Utility of rapid microbiological methods with respect to disease severity. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(2):131–8.
 84. Almirall J, Boixeda R, Bolívar I, Bassa J, Sauca G, Vidal J, et al. Differences in the etiology of community-acquired pneumonia according to site of care: A population-based study. *Respir Med.* 2007;101(10):2168–75.
 85. de Roux A, Ewig S, García E, Marcos MA, Mensa J, Lode H, et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir J.* 2006;27(4):795–800.
 86. Drews AL, Atmar RL, Glezen WP, Baxter BD, Piedra PA, Greenberg SB. Dual Respiratory Virus Infections. 1997;1421–9.

87. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Mirete C, Soldán B, Padilla S, et al. Community-acquired pneumonia of mixed etiology: prevalence, clinical characteristics, and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(6):377–83.
88. Walsh EE. Bronquitis aguda. En Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 2016. p. 834–7.
89. Decramer M, Vestbo J, Hui D, Nishimura M, Stockley R. Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. 2014;32.
90. Segal LN, Weiden MD HH. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y exacerbaciones agudas. En Mandell, Douglas y Bennett 2016. p. 838-46.
91. Mcmanus TE, Marley A-M, Baxter N, Christie SN, Neill HJO', Elborn JS, et al. Respiratory viral infection in exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2008;102(11):1575–80.
92. Dimopoulos G, Lerikou M, Tsiodras S, Chranioti A, Perros E, Anagnostopoulou U, et al. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):12–8.
93. Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog*. 2007;3(10):1470–6.
94. Lowen AC, Steel J. Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality. *J Virol*. 2014;88(14):7692–5.
95. Baumgartner EA, Dao CN, Nasreen S, Bhuiyan MU, Mah-E-Muneer S, Mamun A Al, et al. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide. *J Infect Dis*. 2012;206(6):838–46.

96. Jansen AGSC, Sanders EAM, Hoes AW, Van Loon AM, Hak E. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalisations. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1158–66.
97. Donaldson GC. Climate change and the end of the respiratory syncytial virus season. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):677–9.
98. Masiá M, Gutiérrez F, Padilla S, Soldán B, Mirete C, Shum C, et al. Clinical characterisation of pneumonia caused by atypical pathogens combining classic and novel predictors. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(2):153–61.
99. Lenglet AD, Hernando V, Rodrigo P, Larrauri A, Donado JDM, de Mateo S. Impact of flu on hospital admissions during 4 flu seasons in Spain, 2000-2004. *BMC Public Health*. 2007;7:197.
100. Marcos MA, Camps M, Pumarola T, Martinez JA, Martinez E, Mensa J, et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther*. 2006;11(3):351–9.
101. Gutiérrez F, Masiá M, Mirete C, Soldán B, Carlos Rodríguez J, Padilla S, et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect*. 2006;53(3):166–74.
102. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Mirete C, Soldán B, Padilla S, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: A prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(10):788–800.
103. Gutiérrez F, Masiá M. Improving outcomes of elderly patients with community-acquired pneumonia. *Drugs Aging*. 2008;25(7):585–610.

104. Vigilancia de la Gripe en España. Sistema centinela. Temporada. 200-200. Informes anuales de la temporada Vigilancia de la Gripe en Españ.
105. Vigilancia de la Gripe en España. Sistema centinela. Temporada. 2006-2007. Informes anuales de la temporada Vigilancia de la Gripe en España
106. Vigilancia de la Gripe en España. Sistema centinela. Temporada 2007-2008. Informes anuales de la temporada_Vigilancia de la Gripe en España
107. Mandell L a, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis. 2007;44(Supplement 2):S27–72.
108. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. Clin Microbiol Infect. 2011;17(SUPPL. 6):E1–59.
109. Ortqvist A. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults. Eur Respir J Suppl. 2002;36:40s–53s.
110. Murray PR. El clínico y el laboratorio de microbiología. En Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 2016 p. 207-44.
111. Takahashi H, Otsuka Y, Patterson BK. Diagnostic tests for influenza and other respiratory viruses: Determining performance specifications based on clinical setting. J Infect Chemother. 2010;16(3):155–61.
112. Talbot HK, Falsey AR. The Diagnosis of Viral Respiratory Disease in

- Older Adults. Clin Infect Dis. 2010;2:747–51.
113. Vemula S, Zhao J, Liu J, Wang X, Biswas S, Hewlett I. Current Approaches for Diagnosis of Influenza Virus Infections in Humans. Viruses. 2016;8(4):96.
 114. Engler HD, Preuss J. Laboratory diagnosis of respiratory virus infections in 24 hours by utilizing shell vial cultures. J Clin Microbiol. 1997;35(8):2165–7.
 115. Olsen MA, Shuck KM, Sambol AR, Flor SM, O'Brien J, Cabrera BJ. Isolation of seven respiratory viruses in shell vials: A practical and highly sensitive method. J Clin Microbiol. 1993;31(2):422–5.
 116. Oosterheert JJ, van Loon AM, Schuurman R, Hoepelman AI, Hak E, Thijsen S, et al. Impact of rapid detection of viral and atypical bacterial pathogens by real-time polymerase chain reaction for patients with lower respiratory tract infection. Clin Infect Dis. 2005;41(10):1438–44.
 117. Templeton KE, Scheltinga S a, Beersma MFC, Kroes ACM, Claas ECJ. Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza a and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4. J Clin Microbiol. 2004;42(4):1564–9.
 118. Charles PGP. Early diagnosis of lower respiratory tract infections (point-of-care tests). Curr Opin Pulm Med. 2008;14(3):176–82.
 119. Falsey AR, Murata Y, Walsh EE. Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza. Arch Intern Med. 2007;167(4):354–60.
 120. Barenfanger J, Drake C, Leon N, Mueller T, Troutt T. Clinical and

Financial Benefits of Rapid Detection of Respiratory Viruses: an Outcomes Study These include : Clinical and Financial Benefits of Rapid Detection of Respiratory Viruses : an Outcomes Study. 2000;38(8):2824–8.

121. Wong SSY, Yuen K-Y. Antiviral therapy for respiratory tract infections. *Respirology*. 2008;13(7):950–71.
122. Aoki FY. Antivirales frente al virus de la gripe y otras infecciones víricas respiratorias. En: Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 2016 p. 563–78.
123. Greenberg SB. Respiratory viral infections in adults. 2002;201–8.
124. Hayden FG. Advances in antivirals for non-influenza respiratory virus infections. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7(SUPPL.3):36–43.
125. Elliot AJ, Fleming DM. Influenza and respiratory syncytial virus in the elderly. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(2):249–58.
126. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Mckinney WP. CLINICIAN ' S CORNER Does This Patient Have Influenza ? CLINICAL SCENARIO. 2016;293(8):987–97.
127. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, Frost EH. Comparison of the Directigen Flu A2B Test, the QuickVue Influenza Test, and Clinical Case Definition to Viral Culture and Reverse Transcription-PCR for Rapid Diagnosis of Influenza Virus Infection. *Society*. 2003;41(8):3487–93.
128. Van De Pol AC, Van Loon AM, Wolfs TFW, Jansen NJG, Nijhuis M, Breteler EK, et al. Increased detection of respiratory syncytial virus, influenza viruses, parainfluenza viruses, and adenoviruses with real-time pcr in samples from patients with respiratory symptoms. *J Clin Microbiol*.

2007;45(7):2260–2.

129. Müller-Pebody B, Crowcroft NS, Zambon MC, Edmunds WJ. Modelling hospital admissions for lower respiratory tract infections in the elderly in England. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1150–7.
130. Templeton KE. Why diagnose respiratory viral infection? *J Clin Virol.* 2007 Oct;40 Suppl 1:S2–4.
131. Zitterkopf NL, Leekha S, Espy MJ, Wood CM, Sampathkumar P, Smith TF. Relevance of influenza A virus detection by PCR, shell vial assay, and tube cell culture to rapid reporting procedures. *J Clin Microbiol.* 2006;44(9):3366–7.
132. Babcock HM, Merz LR, Fraser VJ. Is influenza an influenza-like illness? Clinical presentation of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(3):266–70.
133. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. 2015;53(12):3738–49.
134. Drinka PJ, Gravenstein S, Krause P, Hanger EH, Barthels L, Dissing M, et al. Non-Influenza Respiratory Viruses May Overlap and Obscure Influenza Activity. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(9):1087–93.
135. Rabagliati R, Serri M, Perret C, Guzmán A, Azócar T, Habash L, et al. Perfil clínico-epidemiológico de las infecciones por virus respiratorios en adultos hospitalizados durante la estación de influenza 2004. *Rev Chil Infectología.* 2006;111–7.
136. Rawlinson WD, Waliuzzaman ZM, Fennell M, Appleman JR, Shimasaki CD, Carter IW. New point of care test is highly specific but less sensitive

- for influenza virus A and B in children and adults. *J Med Virol.* 2004;74(1):127–31
137. Reina J. ¿Es necesaria en la actualidad una detección virológica rápida y específica de la gripe? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19(2):47–8.
 138. Effler P V, leong MC, Tom T, Nakata M. Enhancing public health surveillance for influenza virus by incorporating newly available rapid diagnostic tests. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(1):23–8.
 139. Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: Cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy; Management of influenza in adults older than 65 years of age: Cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med.* 2003;139:321–9.
 140. Díaz A, Barria P, Niederman M, Restrepo MI, Dreyse J, Fuentes G, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile: The increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. *Chest.* 2007;131(3):779–87.
 141. Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Friedman MG, et al. Infectious aetiologies in elderly patients hospitalised with non-pneumonic lower respiratory tract infection. *Age Ageing.* 2003;32(1):95–101.
 142. Rioseco Z ML, Riquelme O R, Riquelme O M, Inzunza P C, Oyarzún G P, Agüero O Y, et al. Viral etiology of community acquired pneumonia among adults admitted to a general hospital. *Rev Med Chil.* 2012;140(8):984–9.
 143. Galván JM, Rajas O, Aspa J. Revisión sobre las infecciones no

- bacterianas del aparato respiratorio: Neumonías víricas. Arch Bronconeumol. 2015;51(11):590–7.
144. Loens K, Van Heirstraeten L, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Ieven M. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogen possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. J Clin Microbiol. 2009;47(1):21–31.
 145. Casiano-Colón AE, Hulbert BB, Mayer TK, Walsh EE, Falsey AR. Lack of sensitivity of rapid antigen tests for the diagnosis of respiratory syncytial virus infection in adults. J Clin Virol. 2003;28(2):169–74.
 146. Mullooly JP, Bridges CB, Thompson WW, Chen J, Weintraub E, Jackson LA, et al. Influenza- and RSV-associated hospitalizations among adults. Vaccine. 2007;25(5):846–55.
 147. Pelaez A, Lyon GM, Force SD, Ramirez AM, Neujahr DC, Foster M, et al. Efficacy of oral ribavirin in lung transplant patients with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. J Heart Lung Transplant. 2009;28(1):67–71.
 148. Park SY, Baek S, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, et al. Efficacy of oral ribavirin in hematologic disease patients with paramyxovirus infection: Analytic strategy using propensity scores. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(2):983–9.
 149. Rabagliati B R, Benítez G R, Fernández M A, Gaete G P, Guzmán D AM, García C P, et al. Reconocimiento de influenza-A como etiología de síndrome febril e insuficiencia respiratoria en adultos hospitalizados durante brote en la comunidad. Rev Med Chil. 2004;132(3):317–24.
 150. Monto AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person.

- Pediatr Infect Dis J. 2004;23(Supplement):S58–64.
151. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, Nylan ES, Formica MA, Hennessey PA, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: A comprehensive evaluation. J Infect Dis. 2013;208(3):432–41.
 152. Murata Y. Respiratory syncytial virus infection in adults. Curr Opin Pulm Med 2008;14(3):235–40.
 153. Chan MCW, Lee N, Ngai KKL, Leung TF, Chan PKS. Clinical and virologic factors associated with reduced sensitivity of rapid influenza diagnostic tests in hospitalized elderly patients and young children. J Clin Microbiol. 2014;52(2):497–501.
 154. Hamant JM, Kimpen JLL, Fleer A, Wolfs TFW. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. Fems Immunol Med Microbiol. 1999;26(3–4):189–95.
 155. Avadhanula V, Rodriguez C a, Devincenzo JP, Wang Y, Webby RJ, Ulett GC, et al. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. J Virol. 2006;80(4):1629–36.
 156. Lee KH, Gordon A, Betsy F, Foxman B. The role of respiratory viruses in the etiology of bacterial pneumonia. Evol Med Public Heal;2016(1):95–109.